

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスク
マネジメントに資する感染症のリスク評価及び
公衆衛生的対策の強化に関する研究

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷口 清州

平成30(2018)年 3月

目次

I．総括研究報告

新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスクマネジメントに資する感染症のリスク評価
及び公衆衛生的対策の強化に関する研究

谷口 清州 ----- 1

II．分担研究報告

1) 新型インフルエンザ国内早期症例情報収集手法の検討

2) (別添資料) 新型インフルエンザ国内患者発生シミュレーション報告書

奥村 貴史 ----- 8

3) 新型インフルエンザに対する抗ウイルス薬備蓄に関する系統的評価のエビデンスの
検討

4) (別添資料)

田辺 正樹 ----- 37

5) 新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスクマネジメントに資する感染症のリス
ク評価及び公衆衛生的対策の強化に関する研究

6) (別添資料)

松井 珠乃 ----- 52

7) 季節性インフルエンザ及び新型インフルエンザ発生時のリスクアセスメントのため
の国立病院機構診療情報集積基盤を使用した電子カルテサーベイランス

谷口 清州・堀口 裕正 ----- 59

8) 新型インフルエンザ対策における動物のインフルエンザ人の健康に対するリスクア
セスメントとプレパンデミックワクチンの備蓄に関する研究

中島 一敏 ----- 65

III．研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 81

厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスクマネジメントに資する感染症のリスク評価
及び公衆衛生的対策の強化に関する研究

総括研究報告書

研究代表者 谷口 清州(国立病院機構三重病院臨床研究部長)

研究要旨

パンデミック発生時のリスクマネジメントのために、パンデミック発生初期のリスクを評価するための疑い例と確定例の情報を整理集約のための電子システムの実証研究を行った。それに引き続くパンデミック進展過程における、重症度や医療負荷のリスク評価を行うために、感染症法に基づく入院サーベイランスの系統的な評価とともに、電子カルテデータベースを使用し、ほぼリアルタイムで臨床の重症度や医療負荷の評価が可能となるサーベイランス手法を準備した。また、事前準備として備蓄されている高インフルエンザウイルス薬の効果についてのエビデンスを系統的な文献評価によって報告し、新たな薬剤の登場により使用状況が変わりつつある季節性インフルエンザにおける抗ウイルス薬の使用状況を調査し、今後の継続的な調査の必要性を示唆した。現在日本で行われているプレパンデミックワクチン備蓄の合理性を評価するために、WHOあるいは米国 CDC の評価ツールを調査し、系統的な評価手法について検討を行った。

研究分担者

奥村 貴史(国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター 特命上席主任研究官)

田辺 正樹(三重大学医学部付属病院 医療安全・感染管理部 准教授)

堀口 裕正(国立病院機構本部 総合研究センター診療情報分析部 副部長)

松井 珠乃(国立感染症研究所 感染症疫学センター 第一室長)

中島 一敏(大東文化大学スポーツ健康科学部 教授)

A. 研究目的

我が国では次期新型インフルエンザへの事前対応として高病原性を想定して準備していたが、2009年のパンデミックはA/H1N1 亜型で多くは軽症であった。それにもかかわらず、最初の想定通りの高病原性のインフルエンザへの対応方針がそのまま実行されたため、現場での混乱がみられ、新型インフルエンザ対策総括委員会での事後評価では、重症度に応じた柔軟な対策ができなかったことが反

省点として挙げられた。世界保健機関(WHO)においても同様の議論から Pandemic Guidance を改訂し、状況に応じた Risk assessment に基づいて柔軟に対応する方針とし、新型インフルエンザ発生時のリスクアセスメント手法として、WHO は Tool for Pandemic Influenza Risk Assessment(TIPRA)、米国 CDC は Influenza Risk Assessment Tool(IRAT)等を策定し、リスクアセスメントの枠組みを準備している。

これらの経験を踏まえ、日本でも新型インフルエンザ等特措法が制定されたが、基本方針であるリスクアセスメントの枠組みとそのための情報収集体制は整備されていない。また、我が国は抗ウイルス薬やプレパンデミックワクチンの備蓄も行われているが、その量が適正なのか、今後どのように継続していくかも議論していく必要がある。

これまでの研究によって、発生初期の新型インフルエンザの状況を評価するために、初期の疑い症例情報を集約するシステムが開発されている。これについて、実際の発生シミュレーションを通じて評価し、その結果明らかとなった課題を解決することによって、実用レベルのシステムにすることを一つの目的としている。また、その後パンデミックの進展に伴って変化して行く疫学状況を経時的に評価していくために、既存の感染症法によって規定されているインフルエンザの外来受診者数サーベイランスと入院サーベイランスによって重症度が評価できるかどうかについての検討を行うとともに、国立病院機構が開発したリアルタイム電子カルテネットワークである国立病院機構診療情報集積基盤 (National Hospital Organization Clinical Data Archive; NCDA) に、これまでの研究で設定したインフルエンザ重症度と医療機関負荷の評価アルゴリズムを導入して、リアルタイムで新型インフルエンザの重症度とインパクトを評価出来るかを検討していくこと。そしてパンデミック発生時にこのシステムを準備しておくことを上位目標としている。

一方、我が国ではパンデミックに備えて、抗インフルエンザウイルス薬やプレパンデミックワクチンが備蓄されているが、新たな抗ウイルス薬の開発や、パンデミックワクチン生産体制の準備状況、そして鳥インフルエンザウイルス感染症の状況などは常に変化しており、これらは上述のサーベイランスや重症度評価体制とも大きく関わってくるため、プレパンデミックワクチンや抗ウイルス薬の備蓄の再評価は極めて重要なものである。本研究班では、状況の変化に合わせて、経時的にこれらの備蓄状況を

再評価し、また今後の評価の枠組みを考えていくためにも、世界のパンデミックリスクアセスメントの状況を調査すると共に、我が国での評価体制の整理のために必要な資料の作成を目指す。

B. 研究方法

来るべきパンデミックへの備えとして症例の情報を効率的に集約し管理しうる体制の確立のため、我々はファックスと Web を組み合わせて数百例の患者情報の迅速簡便な収集・共有を実現する症例情報収集システムの検討を進めてきた。今年度は、提案手法の実用化の検証に向けて、これまでの患者発生シミュレーションを通じて明らかとなった課題を受けたシステムの改修、および本システムの核となる OCR エンジンの改良を行った。

現行の感染症法に基づくサーベイランスシステムが、1)インフルエンザ重症例の、年齢群別のトレンドを記述するための、正確かつ十分な情報を収集できているか、また、2)インフルエンザ重症例の入院治療に伴う、医療資源の使用状況を把握するための、正確かつ十分な情報を収集できているかを評価することを目的として米国 CDC のサーベイランスシステム評価のガイドラインに従って研究を実施した。実際の評価に当たっては、Data quality、Representativeness、Predictive Value Positive、Usefulness の4つの項目に従って評価を行った。

これまでに検討してきた電子データカルテデータベースによるリスク評価のためのサーベイランスの樹立について、今年度は NCDA のデータを使用したサーベイランスを開始するために、データベース構造を検討するとともに、詳細な臨床経過の記述のために、電子カルテとデータベースを比較検討し、抽出可能なデータ項目を検討のち設定した。

抗インフルエンザウイルス薬の備蓄については、これまで抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与のための備蓄量が算定されていたが、これが本当に合理的なものであるかの検討を行うために、昨年度はラピアクタ (ペラムビル) の倍量・倍期

間投与の有効性に関する literature review を行ったが、明らかな有効性を示唆したエビデンスは見つからなかった。本年はこれに加えてタミフル(オセルタミビル)について、同様に倍量・倍期間投与の有効性についての Literature review を行い、そのエビデンスレベルを検討した。また、現在の抗ウイルス薬の備蓄は各種の薬剤そして剤型のものに分散して行われているが、これらが実際の使用に即したものであるかどうかは検討しておかなければならない。そこで、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)および販売量データを用いて、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査を行なった。具体的には、販売量データとNDBオープンデータとの比較を行うとともに、年齢群別、あるいは薬剤別、薬剤の剤型別のデータを集計し、現状の薬剤別、剤型別の備蓄が合理的なものかどうかの評価のために、実際の使用量を評価した。

ブレパンデミックワクチンの備蓄の必要性とその候補株については厚生労働省の新型インフルエンザ等対策専門家会議にて行われているが、明確な定義によって行われているわけではなく、基本的に Expert opinion という形で議論されて決定されている。しかしながら、WHO は Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment(TIPRA)、米国 CDC は Influenza Risk Assessment Tool(IRAT)というツールを使用して、系統的で透明性の高い評価方法を用いて行っている。今後は我が国でも系統的なリスクアセスメントを行っていく必要があり、今年度はWHO の Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment(TIPRA)及び CDC の Influenza Risk Assessment Tool(IRAT)の手法に関する文献的考察、また、米国 CDC を訪問し、IRAT 担当者及びインフルエンザ専門家とミーティングを行い、IRAT の手法について議論を行った。また、韓国及び台湾におけるインフルエンザウイルスのリスクアセスメントの現状及びブレパンデミックワクチン開発と備蓄について、同国の行政機関・国立研究機関のインタ

ーネットで公開された情報を収集するとともに、韓国CDC及び台湾CDC関係者に電子メールで問い合わせを行った。

(倫理面への配慮)

これらの研究は人を対象としたものではなく、また用いるデータも個人情報を含まないものであるため、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

パンデミック発生早期の症例情報の収集システムは、これまでに作成されたプロトタイプを用いて、厚生労働省対策推進本部、地方自治体、保健所の業務環境を再現した国内患者発生シミュレーションを実施し、提案手法による症例・検体情報の収集と共有が実用的であるかの検証と今後の改善に向けた課題の整理を行った。その際、検証に参加する自治体数をより効率的に拡大することが可能となるよう、昨年度までのように一箇所に関係者を集めてのシミュレーションではなく、遠隔会議システム等を活用することで各参加者が自治体執務室に居ながら実施できる遠隔型のシミュレーションを試行した。シミュレーションの結果、本研究分担が検証を進めてきた患者・検体情報集約手法について、多くの課題が指摘され、実運用に向けた課題を概ね整理することができた。また、提案手法の地方自治体への説明に際しても課題を明らかにすることができた。さらに、遠隔環境での新型インフルエンザ机上演習の確立に向けて、当面のたたき台としての実施手順を定めることができた。これらは添付資料のシミュレーション報告書に詳述されている。

現行の感染症法に基づくサーベイランスにおいては、インフルエンザの重症度を評価するものとして、入院サーベイランスが行われているが、その報告率は非常に高く、Completeness および Data quality も満足できるレベルであることが確認できたものの、実際の報告症例は、インフルエンザの真の重症例以外の症例が、半数近くを占めていることが

判明し、「人」の代表性についての評価は困難で、また年齢群別のトレンドを記述することも難しいとされた。また、医療機関への負荷の評価については、医療負荷の指標となる、医療機器の使用期間や ICU の入室期間の情報が不足しているため、難しいこともわかった。

一方では、国立病院機構診療情報集積基盤 (National Hospital Organization Clinical Data Archive; NCDA) のデータは、これまでに検討してきた MIA と同等の評価が出来ることが判明し、インフルエンザの重症度と医療機関への負荷は、分母情報をもって、毎シーズンを比較できる形で評価できることがわかった。これらとともに、電子カルテデータベースとしての、個々の症例の詳細な臨床データを抽出することができるため、より詳細な重症度評価と臨床的な記述ができることが判明した。これに基づいて、臨床的重症度評価に必要なデータを特定し、その抽出条件と項目を設定することができた。

抗ウイルス薬備蓄に含まれている、オセルタミビル の倍量・倍期間投与の有効性については、キーワードにより系統的な文献検索を行った。倍量・倍期間投与についての Randomized Control Trial (RCT) Study あるいは、Double Blind (DB) Study を行った介入研究は、英文でその可能性があるものが、5 文献確認され、それらを複数のインフルエンザの臨床、ウイルス学、抗ウイルス薬、疫学の専門家によって詳細に評価したが、high dose 治療における臨床的、基礎的な有効性を見出すことはできなかった。

実際の季節性インフルエンザにて国内で使用されている抗ウイルス薬を調査した。薬剤の販売量データと NDB オープンデータとの比較では、その使用量に相違があり、特にタミフルにてその相違が大きかった。これは、販売・使用されたが、予防投与や高齢者施設での使用など、レセプト請求されていない分について、NDB が過小評価している可能性が考えられた。逆に考えると、この保険請求され

ていない量は予防投薬に使われている可能性もある。一方で、点滴静注薬であるラピアクタにおいても相違が大きかった。ラピアクタは、予防投与される可能性は乏しいため、破棄など使用されなかった分について、販売量データが過大評価している可能性が考えられた。

次いで、NDB オープンデータ(処方量)から患者数の推計を行った。販売量データにおいては、誰に使用したかが不明であるため、年齢階級別の患者数の推計ができないが、NDB はレセプトデータを用いているため、年齢階級ごとの使用量を出せる点が利点である。今回用いた 2014 年 4 月～2015 年 3 月(第 1 回 NDB オープンデータ)、2015 年 4 月～2016 年 3 月(第 2 回オープンデータ)においては、オープンデータを用いても年齢階級別の患者数・使用薬剤の推計が可能であった。

IRAT は米国 CDC が開発したウイルスのリスク評価のツールであり、基本構造は専門家の独立したリスク評価とコンセンサス形成である。IRAT は動物のインフルエンザウイルスを、人の感染症としての出現可能性と出現した際のインパクトの 2 軸で評価する。一方、WHO の TIPRA は、IRAT を元に開発されているが、IRAT が米国内のパンデミック準備計画のために作られたのに対し、TIPRA は、世界的なパンデミック準備計画のためのリスク評価ツールとして作成された。ともに動物のインフルエンザウイルスを評価の対象としているが、WHO の TIPRA が人への感染が確認されたインフルエンザウイルスを対象としているのに対し、CDC の IRAT は、人の感染が確認されていないウイルス株も評価対象としている。これまでも H5N1、H7N9 をはじめとする、多種の鳥インフルエンザについても評価されている。

CDC は IRAT を用いて、動物のインフルエンザウイルスのリスク評価を提供することで、間接的にプレパンデミックワクチンの株選定に寄与している。最終的な株の選定とワクチンメーカーへの製造の指示は、ワクチン製造の実務的な側面も考慮し BARDA が行っている。米国では、国のパンデミック

準備計画で、2000 万人分のプレパンデミックワクチンの備蓄が決定されている。国家備蓄プログラムが設立されたのは 2004 年で、2009 年には、2000 万人分の H5N1 ワクチン備蓄を達成している。一方、近隣の韓国、台湾では備蓄は行われておらず、系統的なリスクアセスメントも行われていない。

D. 考察

2009 年の A/H1N1pdm09 によるパンデミックを経験し、世界的にもパンデミックへの対策は大きく変わった。パンデミックインフルエンザといえども、季節性インフルエンザの延長線上にあり、普段からのサーベイランスによって常にリスクアセスメントを行い、それに従って毎年の対策を更新していかなければ、新しいインフルエンザのパンデミックには対応できないということである。そのためには、まずはリスクアセスメントが可能なサーベイランス体制を整備しておかねばならない。

パンデミック発生当初には、疑わしい症例が多数発生し、それらは一例ずつ検査にて確定して対策に結びつけていかなければならず、効率的な体制を整備しておかなければ、医療機関も行政機関も混乱する。これは、本研究班の一つ目の課題で示されたように、初期にいかにして疑い症例を拾い出し、効率よく検査に結びつけて、確定例から初期のリスクアセスメントを行うかにかかっている。これまでに作成されてきた、初期症例の情報収集システムは今後も、シミュレーションから得たフィードバックを元に提案手法の改善を重ねていく必要がある。しかしながら、パンデミックは常に突然やってくるものであり、各自治体側における感染症対応フローとの整合性を確保していくためにも、各自治体で行われているパンデミック演習にリンクした形でのシミュレーションが望まれる。

パンデミックは、流行の拡大とともに、感染者の年齢層も変化し、また当初若年層で拡大した後は高齢者を含む、ハイリスク者へと広がっていく。これらを的確に捉えて、柔軟な対応に結びつけるために

は、継続したリスクアセスメントが必要である。現状の感染症法に基づくインフルエンザ入院例サーベイランスは、インフルエンザによる重症例を捉えて、その重症度に応じた対応に結びつけていこうとするものであるが、現状のシステムには分母情報が無く、代表性にも欠けるところがある。本研究の結果から、インフルエンザ入院サーベイランスを改善していくためには、院内感染等、真のインフルエンザ重症例以外の報告例の除外について検討していくこと、そして、本サーベイランスによるデータ収集の目的を明確にして、目的に応じて、収集が必要な項目の追加を検討することが望まれる。

一方、現在の IT の進歩はめざましく、国立病院機構では、電子カルテ情報を 1 日遅れの時間枠にてデータベース化できる国立病院機構診療情報集積基盤 (National Hospital Organization Clinical Data Archive; NCDA) の運用を開始している。本研究班の今年度の成果により、これらのデータから、リアルタイムに近い速度で、インフルエンザによる入院数、入院死亡率からインフルエンザ入院における人工呼吸器施行率、CT/MRI 施行率によって、インフルエンザの重症度が、同様に、インフルエンザによる病床占有率などから医療機関への負荷も評価できることが示された。また、基本的に電子カルテ情報であるため、インフルエンザ患者のバイタルサインや検査データ、細菌培養の結果なども抽出することができ、詳細な臨床情報の記述も可能である。なによりも、古典的なサーベイランスの欠点である、誰かが報告という作業を行うこと無く、診療の一環として入力されたデータが、そのままサーベイランスとして使用できるという利点がある。来年度以降前向きにサーベイランスを行うことによって、季節性インフルエンザについても流行期間中からのその重症度を評価できるようになる。最終的な上位目標であるが、常時稼働できるサーベイランスにつなげていくことができれば、常に、誰かが苦勞してデータを集約すること無く、インフルエンザのサーベイランスが可能になることが期待される。

これらによって、常にエビデンスに基づいたインフルエンザの対策が可能になることが期待されるが、来たるべきパンデミックに向けての事前準備もエビデンスを積み上げて行くことが必要である。これまで日本の新型インフルエンザ対策においては、抗インフルエンザウイルス薬とプレパンデミックワクチンが備蓄されてきた。しかしながら、抗インフルエンザウイルス薬は、新たな薬剤が開発されて季節性インフルエンザにおける処方状況も変わりつつあり、またパンデミックワクチンの生産体制も整備されつつあり、短期間で国民全体のパンデミックワクチンが生産されることも期待できるようになっている。学術的な進歩によりインフルエンザに関する新しい知見も蓄積されている状況では、これらも常にアップデートしていかなければならない。

抗インフルエンザ薬の備蓄については、これまで剤型を増やしたり、新たに開発された薬剤が加えられたりしてきたが、ペラミビルとオセルタミビルについては、倍量・倍期間投与を考慮した量も備蓄されていた。本研究班の系統的な Literature review により、これらはエビデンスに乏しいことが示され、厚生労働科学審議会の新型インフルエンザ対策小委員会に提出されて、備蓄量の見直しに結びついている。

また、パンデミック対策として抗インフルエンザウイルス薬の備蓄を検討する際には、現状の季節性インフルエンザにおいて、どのような薬剤の、どのような剤型がどの程度使用されているかを常に考えておかないと、実際に発生した際に現実と離れた備蓄薬剤になってしまう危惧がある。このため、今年度に調査が行われた。抗インフルエンザウイルス薬の使用量として、販売量、レセプト請求量など様々なデータソースが使用可能となるが、得られる情報や得られる時期は異なる(NDB はタイムリーに入手できない等)。これら、患者数(人数)のデータと処方量(薬の本数)のデータとの相関性をみた本研究は、パンデミック対策を検討していく上での一手法として参考になるデータと思われる。

我が国はプレパンデミックワクチンを備蓄すべきであろうか。これに答えるのは簡単なことではない。どんな方法をもって、将来のパンデミックウイルスの出現とその亜型を予測することは不可能であるからである。しかしながら、なんらかの系統的で透明性のある評価方法を設定しておくことは、今後の状況の変化に対応していく上でも、明確な行政判断につなげるためにも必要不可欠であると思われる。米国 CDC や WHO ではその枠組みを設置しているが、これらは多基準意思決定分析(Multi-attribute decision analysis)の手法を用い、総合的なリスク評価は分野専門家の評価に依存している。特定のインフルエンザウイルス株に関する情報が不完全な場合は、不確実なものとして取り扱うことができる。手法は単純であり、柔軟に修正が可能である。これらを考えれば、IRAT の日本への導入は検討する価値はあると考えるが、その際、パンデミック準備計画における日本版 IRAT の役割の明確化、十分な人的財政的裏付けのある事務局の確保、専門家の定義・構成・選出方法、専門家への研修と合意形成プロセス、農水など多分野連携などが課題となるであろう。少なくとも、今後プレパンデミックワクチン備蓄において、このような系統的な評価方法の検討が必要であろう。

E. 結論

パンデミック対策は季節性インフルエンザの延長線上にあり、平常時からそのインパクトや重症度を評価できるサーベイランスを整備しておく必要がある。パンデミック発生時にも慌てずに対処するためには、平常時の状況を絶えずモニターし、それらを通して得られる、きちんと説明できるエビデンスを持って、パンデミック対策を考えておくことが重要である。

F. 健康危険情報

該当事項無し

G . 研究発表

該当事項無し

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当事項無し

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

新型インフルエンザ国内早期症例情報収集手法の検討

研究分担者 奥村 貴史

（国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター 特命上席主任研究官）

研究協力者

松井 珠乃

（国立感染症研究所感染症疫学センター第一室室長）

齋藤 智也

（国立保健医療科学院 健康危機管理研究部 上席主任研究官）

研究要旨

2009年の新型インフルエンザパンデミックの反省に立ち、来るべきパンデミックへの備えとして症例の情報を効率的に集約し管理しうる体制の確立が求められている。そこで、我々は、症例情報の効率的な収集と共有に向けた体制として、ファックスとWebを組み合わせて数百例の患者情報の迅速簡便な収集・共有を実現する症例情報収集システムの検討を進めてきた。

今年度は、提案手法の実用化の検証に向けて、まず、昨年度の患者発生シミュレーションを通じて明らかとなった課題を受けたシステムの改修を行った。そのうえで、厚生労働省対策推進本部、地方自治体、保健所の業務環境を再現した国内患者発生シミュレーションを実施し、提案手法による症例・検体情報の収集と共有が実用的であるかの検証と今後の改善に向けた課題の整理を試みた。その際、検証に参加する自治体数をより効率的に拡大することが可能となるよう、昨年度までのように一箇所に関係者を集めてのシミュレーションではなく、遠隔会議システム等を活用することで各参加者が自治体執務室に居ながら実施できる遠隔型のシミュレーションを試行した。

シミュレーションの結果、本研究分担が検証を進めてきた患者・検体情報集約手法について、実運用に向けた課題を概ね整理することができた。また、提案手法の地方自治体への説明に際しても課題を明らかにすることができた。さらに、遠隔環境での新型インフルエンザ机上演習の確立に向けて、当面のたたき台としての実施手順を定めることができた。

今後、今年度のシミュレーションから得たフィードバックを元に提案手法の改善を重ねると共に、各自治体側における感染症対応フローとの整合性の確認に向けて、さらに参加自治体の数とバリエーションを増やした形での演習が望まれる。

A．研究目的

2009年に生じた新型インフルエンザのパンデミックにおいては、社会や医療機関においてだけでなく、保健医療行政にも大きな負担が生じた。とりわけ、国内症例の発生初期においては、症例情報を医療機関、保健所、県庁、対策推進本部において効率的に行うことが出来ず、保健医療行政に多大な混乱が生じた。そこで、来るべき新型インフルエンザへの対応として、「疑い症例の段階から情報収集を行い、検体移動と検査結果情報交換を含めて支援しつつ、症例情報の効率的な共有に資する情報システム」が必要とされるに至った。

我々は、この新型インフルエンザのパンデミックにおける情報集約という課題に取り組んできた。そして、平成25年度に実施された厚生労働科学研究費新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「自然災害時を含めた感染症サーベイランスの強化・向上に関する研究」(松井班)において、全国の保健所や地衛研からファックスにより症例情報を収集する構成を提案した。

提案手法において、報告者は指示が記載されたファックス用の用紙に手書きで必要な項目を埋め、指定されたファックス番号に送信する。送信されたファックスは、自動的に読み取り処理され、データベースに集積されることになる。検体検査に伴う検体の移動と検査結果情報のやり取りも、紙とファックスを組み合わせることで、全国レベルで患者と検査結果情報を统一的に処理する体制が実現する。こうしたファックス用紙には、利用に際した各種の指示が記載されているため、情報集約体制を事前のトレーニングなしに立ち上げることが可能となることに加えて、処理数が増えた場合等のためにWebでの情報集約も受け入れることにより、効率的な報告業務が実現する。

この提案が実際のインフルエンザ対策における有用性を有するか否かは、政府の新型インフルエンザ対策推進本部や国立感染症研究所等の中央側に加えて、実際に新型インフルエンザ対策にあたる地方自治体側において、提案手法を効率的に運用しうるかに拠る。そこで、平成26年度より開始された「感染症発生時の公衆衛生性政策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究」(谷口班)において、この実証に向けたプロトタイプの開発と患者発生シミュレーションによる検証が進められてきた。本研究分担では、この検証をさらに進めることを目的とした。

B．研究方法

旧谷口班では、国内患者の発生初期を対象とした疑い症例と確定症例を含む数百例の患者情報を効率的に扱うための体制について実践的な検討を進めて来た。初年度には、パンデミックにおける症例情報の集約に向けた情報システムのプロトタイプを開発し、対策推進本部や地衛研等を模した環境での机上訓練を実施することで、課題抽出を行った。2年目には、改善に向けた課題の整理を行うと共に、性能向上や関係したツールの開発を継続して進めた。最終年度においては、開発した情報集約手法のさらなるブラッシュアップを行うと共に、各自治体への展開に向けて自治体を招いた症例発生訓練を行い、有用性・実効性の検証を目指した。

今年度は、旧谷口班の活動を通じて明らかとなった課題を元に提案修正の修正を行った。まず、当初の提案手法では、症例の発生情報に最初に触れることになる保健所が、県庁への報告と国への報告を統合することで2重報告の負担を軽減すると共に全国レベルでの症例管理を容易に行う目指した。しかしながら、これは地方自治体側の想定するワークフローとは大きく異なり混乱を生むことが明らかとなっ

た。そこで、提案手法としては県庁を対象としたうえで、「症例数が急増していくタイミングで、柔軟に保健所に報告権限を移譲していくことができる」モデルへの切り替えを行うなどした。また、報告様式を改定すると共に、システムのアカウント管理方式と、患者より採取した検体の管理体制の修正を行った。

提案手法の有用性の実証に際して、従来は、一箇所の会場に関係者が集まり患者発生のシミュレーションを行っていた。この方法では、検体を医療機関側から保健所、地方衛生研究所へと、実際に移動させることが可能であった。しかし、提案手法の有用性を実証するために参加自治体を拡大していく場合、一箇所に集まってのシミュレーションでは適切な会場を確保することや参加組織の日程調整をすることが困難となっていく。より多様な自治体を含めたシミュレーションを実現するためには、関係者を一箇所に集めてのシミュレーションには限界があるため、各参加自治体はそれぞれの執務室にしながら遠隔にて演習へと参加する手法の確立が望まれた。そこで、遠隔環境での新型インフルエンザ患者発生シミュレーション手法の確立を目指した。

さらに、ファックスの自動処理に際して、FaxOCR システムの更なる性能向上が望まれた。そこで、利用している OCR エンジンやファックス用紙の処理エンジンの改良を図った。改良作業に際しては、オープンソース形式で進め、精度向上に必要となるデータ類も、ボランティアを活用しての作成を試み、成果物も一般公開を目指した。

C . 研究結果

従来のパンデミックシミュレーションにおいては、一箇所の会場に関係者が集まり実施していた。この方法では、検体を医療機関側から保健所、地方衛生研究所に実際

図 1. 検体シート

に移動させることが可能というメリットがあった。遠隔でのシミュレーションの場合には、このやり取りに大きな時間が取られる。そこで、検体とその移動については、紙とファックスを用いて表現する構成を試みた(図 1)検体を検査する際には、シート状の QR コードを読み取ることで、検査結果が表示される構成とした。

シミュレーションに際しては、感染研、県庁、市役所、地衛研、保健所それぞれは、実際のオフィスから遠隔で参加し、普段の業務で利用している PC やファックス、電話を利用する。厚生労働省、演習コントローラ、医療機関については、国立保健医療科学院に設置した。患者情報と検体が発生する医療機関としては、本来は複数個を設置すべきではあるが、機能が単純であることもあり一箇所に集約するものとした。本シミュレーションの構成を図 2 に示す。

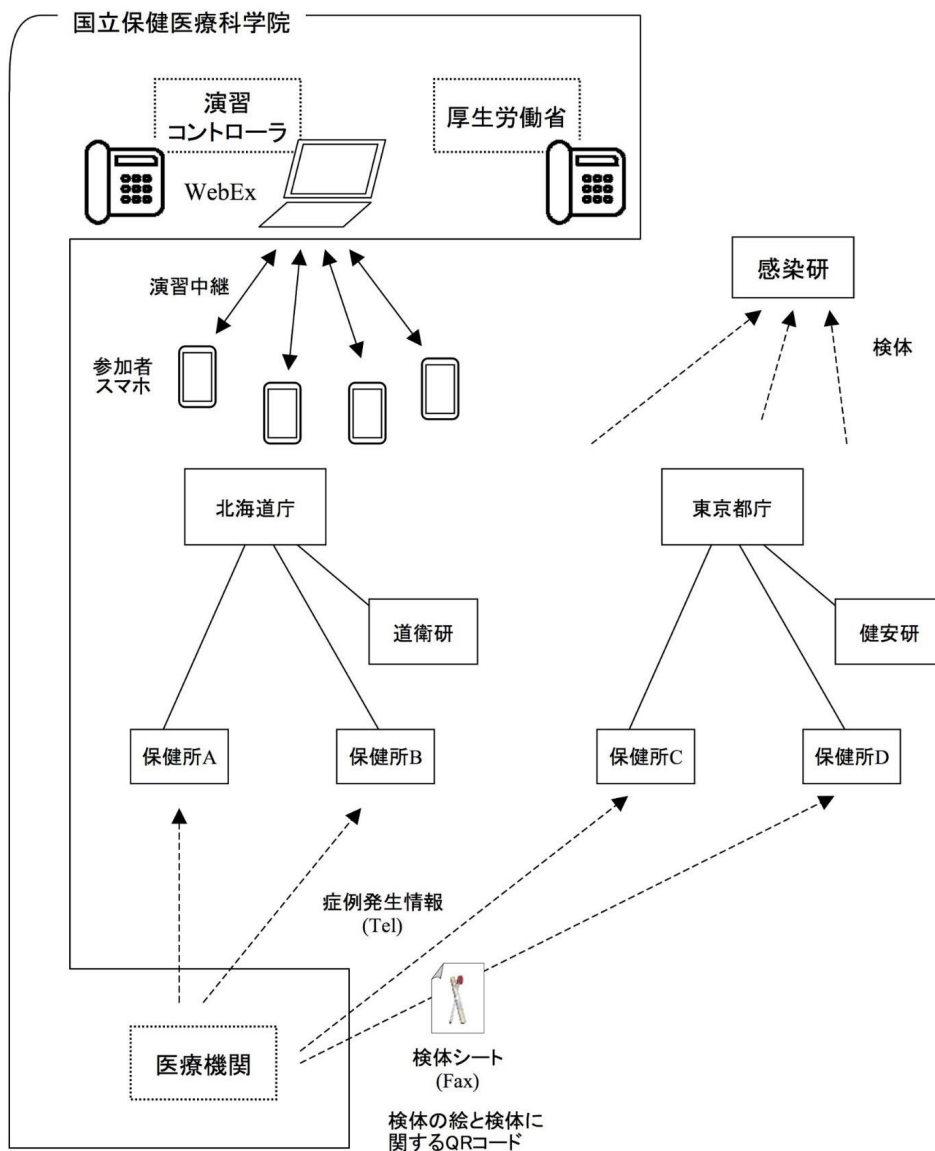


図 2. シミュレーション構成図

実際のシミュレーションは、2018年3月6日10:00より執り行った。この初めての遠隔型新型インフルエンザパンデミックシミュレーションでは、予想外の事態が多発した。まず、医療機関から行政へと患者情報を提供する操作だけで、予定時間の30分を消化してしまった。また、シート類の送付に関する状況確認のため、電話連絡を含む多くの連絡を要した。各県において症例患者増加するシーン2の演習においては、

第三者に由来する症例登録システムの障害等も生じた。これらの結果、シミュレーションは予定を大幅に遅れ、12:20の時点で、コントローラーよりシミュレーションの打ち切り宣言がなされた。結果的に、シーン2の症例が半分ほど残ったうえ、シミュレーションのシナリオとして用意していたシーン3には進むことができなかった。遅延には、本部からのシートを誤送信したという背景もあるものの、各

動作に予想以上に時間を要すことに加えて、送受信している情報の到着確認が手動でなされたことで、その確認にも手間を要することが明らかとなった。

シミュレーションの最後に、本部要員によりシミュレーションの総括を行った。本部における総括に際しては、KPT法を利用し、課題を項目ごとに整理した。KPT法とは、プロジェクトのふりかえりに際して、Keep(次回も繰り返したい事項)、Problem(問題が生じた事項)、Try(次回試してみたい事項)の3つの枠組みで意見を述べ、整理する手法である。また、自治体側に演習後のアンケート調査を行った。自治体側からは、提案手法と実施したシミュレーション運営、事前準備のそれぞれに対して、多くの意見を頂いた。とりわけ、事前準備に十分な時間を掛けることが出来ず混乱を増した点に対して、厳しいご意見を頂戴した。また、提案手法の改善に向けた意見としても、複数のご指摘を頂いた。これら演習の具体的な内容と結果を演習報告書として別に示す。

D. 考察

今年度のシミュレーションを通じて、対策推進本部と参加地方自治体の双方より多くのフィードバックを得ることが出来た。対策推進本部側からは、シミュレーションの実施スタイルに関する評価を得られた。今年度、初めて遠隔環境でのシミュレーションを行ったが、各参加組織が実際の執務室で行う形は合理的であった。また、演習コントローラへの直通電話を会議通話とすることで、いつでも誰でもコントローラに質問できる形としたことは、シミュレーションの運営サイドと対策推進本部全体で質問や回答内容を共有できる点で有益であった。これは、参加自治体としても、話中による時間の浪費を避ける意義があったものと考えられる。遠隔会議システム(WebEx)

とチャットについても、利便が高かったとの意見が得られた。このように、遠隔での患者発生演習については、実施手順の確立に繋がる多くの教訓を得ることができた。

一方、シミュレーションを通じた課題として、まず、実施時間が見込みと大幅に異なった点が挙げられる。また、今回の遠隔シミュレーションに際して、検体の移動をファックスにより実現したが、いくつかの実務的な課題が明らかとなった。WebExについても、自治体側の利用環境の確認とルールの整備が求められた。総じて、コミュニケーションの円滑化を求める課題と事前準備に関しての意見が多かった。今後、遠隔環境での新型インフルエンザパンデミックのシミュレーションに際しては、実施手順の適切な改定が望まれた。

また、参加自治体を対象に行ったアンケート調査より、提案した患者情報の集約手法と遠隔形式でのシミュレーション運営、シミュレーションに際した事前準備のそれぞれに対し、多くの意見を頂いた。とりわけ、事前準備に十分な時間を掛けることが出来ず混乱を増した点へのご意見は厳しいものであった。

今後、フィードバックに基づいた提案手法の改善に加えて、遠隔環境での新型インフルエンザパンデミックシミュレーション手法としての確立を目指し、手順書の改定を図りたい。

E. 結論

本研究分担では、世界的な新型インフルエンザパンデミックにおける国内症例発生初期を想定し、症例情報の効率的な収集と共有に向けた体制の検討を担った。この検討は、平成25年度に開始された厚生労働科学研究費新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「自然災害時を含めた感染症サーベイランスの強化・向上に関する研

究」(松井班)での議論と提案を元に平成 26～8 年度に実施された「感染症発生時の公衆衛生性政策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究」(旧谷口班)の研究成果である「全国の保健所や地衛研からファックスにより症例情報を収集する手法」のさらなる検証にあたる。

今年度の検証に際しては、まず、ファックスと Web を組み合わせて数百例の患者情報の迅速簡便な収集・共有を実現する症例情報収集システムの改修を行った。そのうえで、厚生労働省対策推進本部、地方自治体、保健所の業務環境を再現した国内患者発生シミュレーションを実施し、提案手法による症例・検体情報の収集と共有が実用的であるかの検証と今後の改善に向けた課題の整理を試みた。その際、検証に参加する自治体数をより効率的に拡大することが可能となるよう、昨年度までのように一箇所に関係者を集めてのシミュレーションではなく、遠隔会議システム等を活用することで各参加者が自治体執務室に居ながら実施できる遠隔型のシミュレーションを試行した。

シミュレーションの結果、本研究分担が検証を進めてきたファックスと Web を併用することで全国的に統一した形での患者・検体情報集約手法について、実運用に向けた課題を概ね整理することができた。また、提案手法の地方自治体への説明に際しても課題を明らかにすることができた。さらに、遠隔環境での新型インフルエンザパンデミックシミュレーション技法の確立に向けて、当面のたたき台としての実施手順を定めることができた。

今後、今年度のシミュレーションから得たフィードバックを元に提案手法の改善を重ねると共に、各自治体側における感染症対応フローとの整合性の確認に向けて、さらに参加自治体の数とバリエーションを増やした形での演習が望まれる。

F．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

T. Okumura, S. Takeuchi, and K. Chubachi, *An Open-source Fax OCR for Emergency communication*, 2018 IEEE 8th International Conference on Electronics Information and Emergency Communication (ICEIEC 2018), June 2018.

新型インフルエンザ国内患者発生シミュレーション報告書
(2017 年度)

1. 新型インフルエンザ国内患者発生における症例情報の集積体制

1.1. 対応体制検討の背景

2009年の新型インフルエンザパンデミック時には、国内症例の発生初期において、症例情報の共有を効率的に行うことが出来ず、保健医療行政に多大な混乱が生じた。そこで、来るべき新型インフルエンザへの対応として、「疑い症例の段階から情報収集を行い、検体移動と検査結果情報交換を含めて支援しつつ、症例情報の効率的な共有に資する情報システム」の必要性が明らかとなった。

我々の研究分担では、この新型インフルエンザのパンデミックにおける情報集約という課題に取り組み、全国の保健所や地衛研からファックスにより症例情報を収集する構成を提案してきた（図 1.1）。

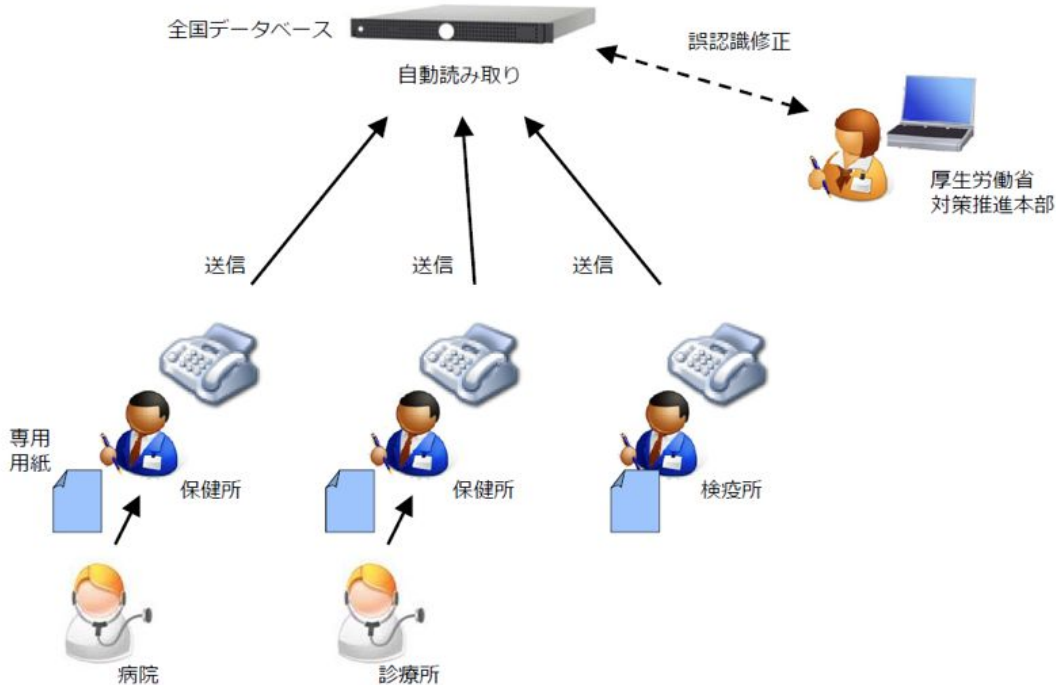


図 1.1 提案する症例情報収集手法の概要

1.2 設計概要

ファックスの活用

提案手法において、報告者は、指示が記載されたファックス用の用紙に手書きで必要な項目を埋め、指定されたファックス番号に送信する。送信されたファックスは、自動的に読み取り処理され、データベースに集積されることになる。また、追加の指示等が記された用紙が自動的に返送されることで、報告者側は混乱なく報告業務を行うことが出来る。返送される用紙に

は、web 経由で報告するための URL やアカウントを記載することで、2 回目以降の報告は、ファックスでも web でも自由な手段を選択できるようになる。

構成のメリット

本設計は、単なる web による症例データベースと異なり、様々な利点を有する。まず、ファックスは全国の行政機関に備え付けられており、誰もが日常的に利用している。したがって、緊急時の情報伝達手段として、確実に利用することが出来る。また、発信者番号が利用できることから、システムの運用のためにアカウント等を事前に配布する必要がなく、平時に求められる運用コストが極小化されている。保健所は、病院への聞き取り時に取ったメモをそのままファックスすることで情報報告が完了する。自治体の方針として保健所から対策推進本部に直接報告することに問題があれば、自治体側は、ファックスを県庁経由で提出することで、報告のタイミングを選ぶことが出来る。地方衛生研究所でも検査結果について陽性、陰性の結果をメモしたものをファックスできる点で、報告者の負担が軽減されている。また、本情報集約体制を用いれば、全国レベルでの統合的な症例 ID 管理が簡便に実現するため、臨床現場より収集した詳細な臨床情報を対策推進本部にてデータベース入力する方式が可能となる。さらに、利用者トレーニングを要しないため、システムの修正・変更を柔軟に行うことが出来る。

構成のデメリット

本システムにおいては、対策推進本部の管理者に多くの負担が掛かる。また、本部の管理者要員だけは、緊急時への備えとして、平時においても定期的な訓練が望ましいと考えられる。また、情報の自動読み取り(OCR)は、100%の精度は技術的に実現が困難であるため、システムが受信するファックスを対策推進本部側で定期的に目視確認する必要がある。これらはシステムの制約ではあるが、緊急事態への対応に際して現場側に生じうる様々な負担を、機動的に応援要員を動員しうる対策推進本部において代替する意義を有している。

1.3. 提案手法のシミュレーションによる検証と結果

上記提案は、平成 25 年度に実施された厚生労働科学研究費新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「自然災害時を含めた感染症サーベイランスの強化・向上に関する研究」(松井班)の研究成果となっている。この提案におけるメリットがデメリットを上回るか否かは、我が国における新型インフル対策での採用における成否を決しうる。そこで、研究テーマは平成 26 年度より開始された「感染症発生時の公衆衛生性政策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究」(谷口班)へと引き継がれ、実証に向けたプロトタイプの開発とシミュレーションによる検証が進められてきた。

この谷口班では、定形 FAX 用紙と OCR システムを用いた「ファックスによる情報収集を効率的に行う情報システムのプロトタイプ」を構築した上で、対策推進本部や地衛研等を模した環境での実証実験を実施し、提案の実用性を検証した。また、改善に向けた課題の整理を進めてきた。そして、初期の提案に対して、いくつかの重要な指摘が得られていた。

まず、提案手法では、症例の発生情報に最初に触れることになる保健所が、県庁への報告と国への報告を統合することで 2 重報告の負担を軽減すると共に全国レベルでの症例管理を容易

に行う目指していた。しかし、これは地方自治体側の想定するワークフローとは大きく異なり混乱を生むことが明らかとなった。そこで、提案手法としては県庁を対象としたうえで、「症例数が急増していくタイミングで、柔軟に保健所に報告権限を移譲していくことができる」という点と、「検体＋検査結果情報のハンドリングが効率化する」という点に絞り、自治体側の了承を取り付けていく必要を認めた。

また、2点目として、報告様式の問題が挙げられる。提案した報告様式は、研究班内部での長年の議論や国との調整に基づいて策定した極めてシンプルな書式であった。しかし、自治体側は、より多くの情報を報告しようと備考欄等に詳細な記載を加え、それが報告負担を高めていた。今後の改定に際しては、体温欄も削除し、年齢・性別と入院の有無程度に絞ってしまった方が、記載に際した解釈上の問題を解決していく上でもシンプルな解であろうと考えられた。

3点目として、システムのアカウント管理の問題が挙げられる。提案手法では、保健所等には事前にアカウントを配る代わりに届出様式を配布し、それがファックスされた時点でアカウントを生成し、返信ファックスとして送付する方法を提案した。これにより、対策推進本部側、地方自治体側双方のアカウント管理負担を軽減しようと構想していた。しかし、こうしたアカウント管理手法は一般的でないことから、逆に自治体側の混乱を増す可能性が明らかとなった。現行の感染症行政においては、県庁・地衛研にはアカウントを最初から発行・送付し、そのうえで、必要に応じて保健所等にアカウントや権限を降ろしていく方式が合致していると考えられた。

4点目として、検体のダブルチェックにおける課題が挙げられた。保健所から地衛研側へと検査のために送付された検体検査が出た後、とりわけ国内発生初期の段階では感染研へと検体を再送付することによりダブルチェックするケースがある。その際、保健所から地衛研へと送付される検体に同梱された検体情報シートについて、コピーした同一シートを同梱するフローを想定していた。しかしながら、シミュレーションにおいては、保健所から送付されてきたシートに地衛研での検査結果を記載しそのまま感染研へと送付する事例が頻発した。これは、設計時の想定と大きく異なる事態であったが、検体の基礎情報が記載されたシートが検体と同時に移動すること自体は自然な挙動であるため、そうした流れにも柔軟に対応できる形へと設計を改める必要を認めた。

1.4 今年度シミュレーションとそのゴール

昨年度までの検証において明らかとなった以上の課題を踏まえ、今年度、それぞれの課題に対する修正を施した形でのシミュレーションによる検証を目指した。また、その際には、より多くの自治体に参加を頂き、多様な環境での検証を実現することが望ましい。そこで今年度は、昨年度までのように会場を確保し関係者を一箇所に集めての演習ではなく、各参加者はそれぞれの執務室にいながら、遠隔にて演習へと参加する手法の確立を目指した。

2. 国内インフルエンザ早期症例情報収集システム

2.1 システムを用いた症例情報の収集

国内インフルエンザ早期症例情報収集システム(the First few hundreds system: FFHS)を用いた症例・検体情報収集の流れを図 2.1 に示す。FFHS とは、新型インフルエンザの最初の数百症例の情報を収集するために設計されたことに由来する。FFHS の稼動に際しては、まず、ファックスにより基本的な症例情報を集める「疑い症例登録シート」を、患者情報の収集にあたる保健所や検疫所に配布する。また、対策推進本部では、FFHS のオペレータが、症例登録と一連の本部事務に向けた準備を始める。以下では、患者情報の流れに沿って、一連の動作を説明する。

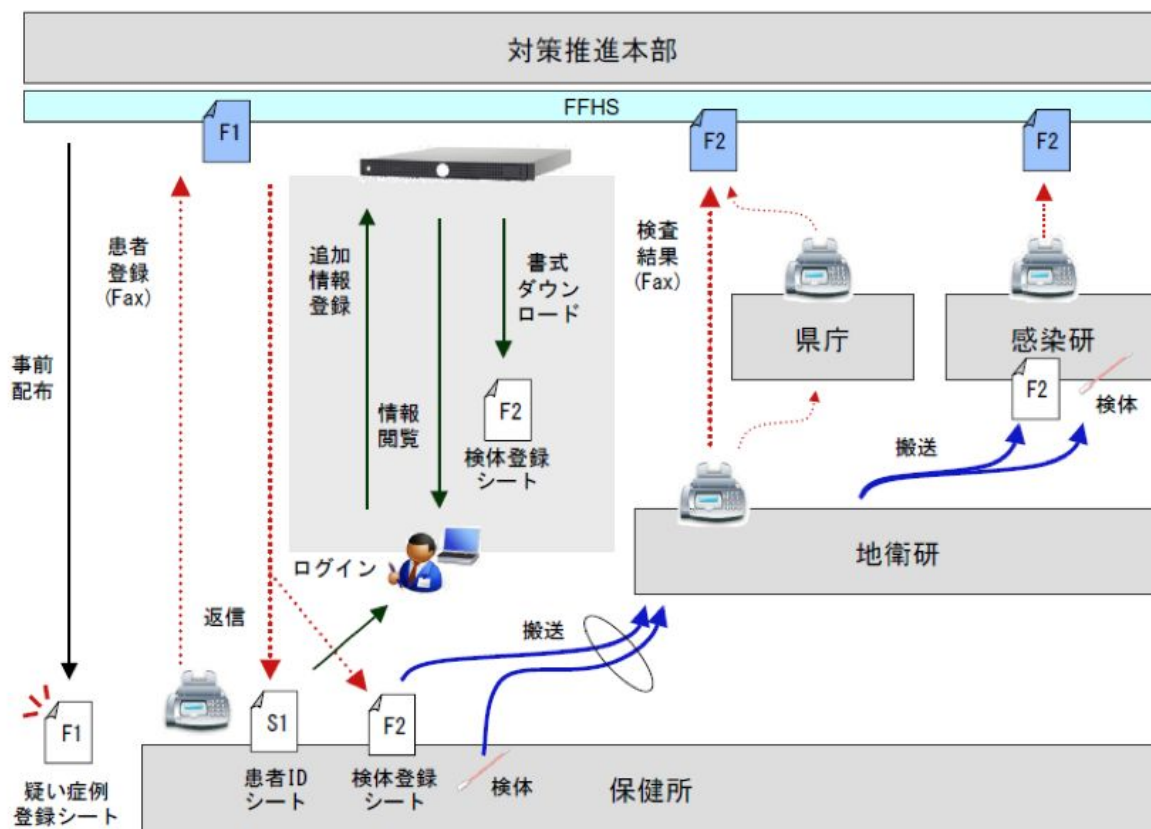


図 2.1 ファックスを用いた患者情報収集

2.2. 発症症例の登録

まず、病院等の医療機関から疑い症例の発生報告を受けた保健所は、「疑い症例登録シート」に必要情報を記入後、ファックスにてシートを FFHS に送信する。「疑い症例登録シート」の受

信を受けて、FFHS は OCR 処理した患者情報をデータベースに格納すると共に、新たに発行した患者 ID が記載された「患者 ID シート」と患者 ID が記載された「検体登録シート」を保健所に返信する。保健所は、「患者 ID シート」に書かれた指示に従い、シートを適切に保管すると共に、保健所は医療機関から受け取った検体を「検体登録シート」と共に地衛研に送付する。なお、FFHS は、「疑い症例登録シート」への返信に際して、本部オペレータの承認を待つことを基本とするが、「疑い症例登録シート」の受診数が増えた際のため、自動的に返信を行う機能も備える。

2.3. 検体情報の処理

検体と「検体登録シート」を受け取った地衛研は、検体検査を進める。結果が出た際には、検査結果を「検体登録シート」に追記したうえで、ファックスにて FFHS に結果を送信する。なお各自治体は、国に対する最初の症例の報告に際して、地衛研からではなく県庁がタイミングを図ったうえで報告したいとする強い要望がある。本システムでの検査結果報告は、「検体登録シート」により行われるため、県庁より報告したい際には、地衛研より県庁にファックスしたうえで、県庁から FFHS へとファックスすることになる。これにより、システム側に特別な機能を持たせることなく、県が望むタイミングで症例報告をすることが可能となる。

2.4. 検査結果のダブルチェック

なお、各地域の最初の症例などは、検査結果のダブルチェックのために、検体を国立感染症研に送付する場合がある。その際には、当該検体に加えて、コピーした「検体登録シート」を感染症研に送付する。これにより、複雑な業務フローを単純な仕組みで効率化することが可能となる。また、各保健所や自治体では、2 名目以降の報告や多量の症例が発生した場合など、各症例情報をファックスすることが煩雑となるケースがありうる。そうした自治体に対しては、「患者 ID シート」に記載されたアカウント情報を用いることで、web から効率的に症例報告できる体制を整える。同様に、地衛研など、検査結果を一括登録したいニーズに際しては、必要に応じて本部よりアカウントを発行することで、効率的な報告が実現するよう配慮を行うものとする。

3. 国内早期患者発生シミュレーション

3.1. シミュレーション概要

本シミュレーションの実施形態の概要を図 3.1 に示す。本シミュレーションでは遠隔演習を行なった。感染症研、県庁、市役所、地衛研、保健所それぞれは、実際のオフィスから遠隔で参加し、普段の業務で利用している PC やファックス、電話を利用する。厚生労働省、演習コントロール、医療機関については、国立保健医療科学院に設置した。患者情報と検体が発生する医療機関としては、本来は複数個を設置すべきではあるが、機能が単純であることもあり、一箇所に集約するものとした。

従来のシミュレーションにおいては、一箇所の会場に関係者が集まり実施していた。この方法では、検体を医療機関側から保健所、地方衛生研究所に実際に移動させることが可能というメリットがあった。遠隔でのシミュレーションの場合には、このやり取りに大きな時間が取られる。そこで、検体とその移動については、紙とファックスを用いて表現する構成とした。

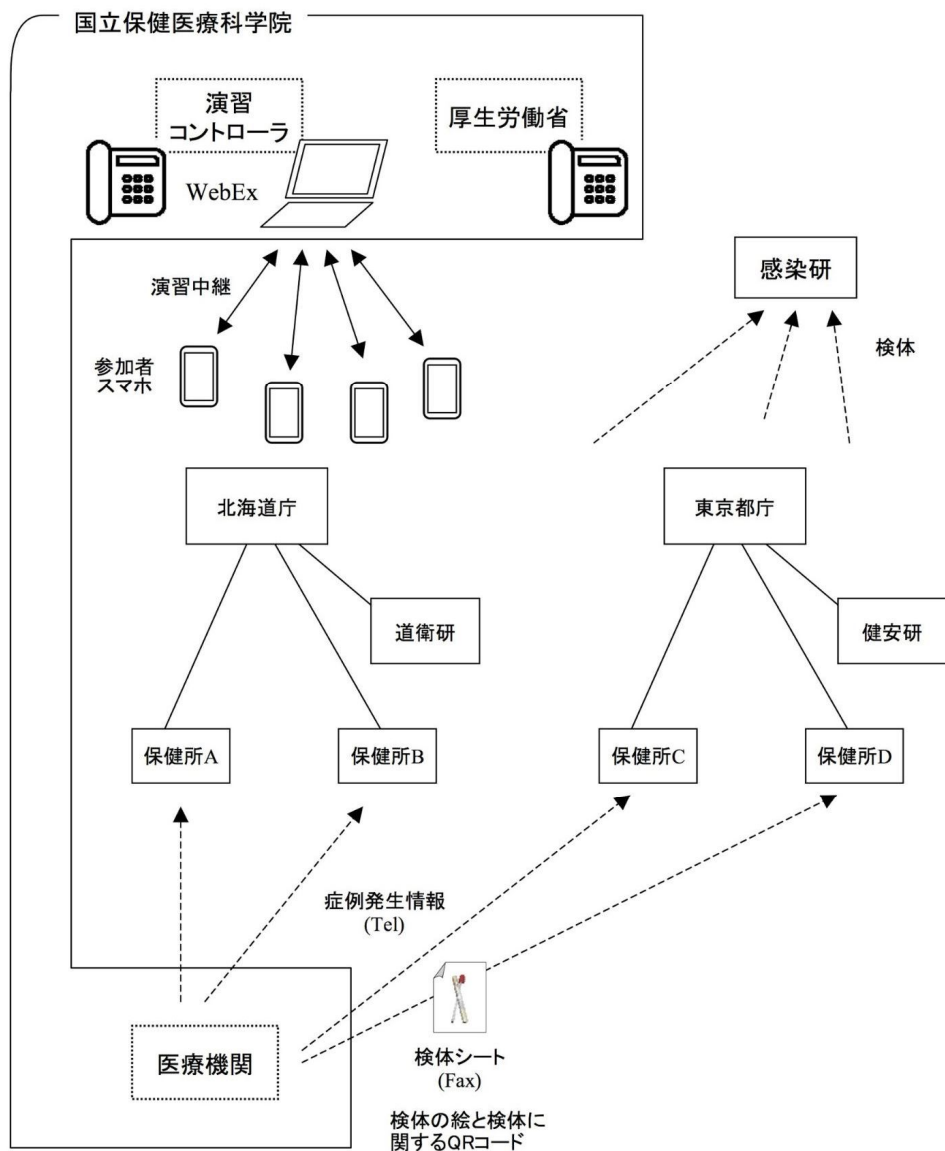


図 3.1. 演習構成図

3.2. シミュレーション参加者

3.2.1. 地方自治体とその動作

今年度のシミュレーションには、参加自治体として、東京都と北海道に協力を要請し、東京都感染症対策課、東京都健康安全研究センター、北海道 保健福祉部健康安全局地域保健課、北海道衛生研究所に加え、紋別保健所と釧路保健所にご参加を頂くことができた。シミュレーシ

オン当日とそのリハーサルに際しては、それぞれ各執務室より遠隔参加を頂いた。

参加者には、事前にシミュレーションに際した全体進行表とシステム利用マニュアルを配布した。各組織には、普段の業務用のファックス、プリンタ、電話、PC を利用し、業務の遂行に際してはそれらを自由に活用して良い旨を伝え、詳細については、自らの業務知識に基づいてそれぞれの組織の役割を演じて頂くよう依頼した。

3.2.2. シミュレーション運営者

シミュレーションの運営には、シミュレーションに登場する組織の他にも複数の人員が必要となる。「コントローラ」は、シミュレーションシナリオの進行を司る。「病院係」は、コントローラの補佐であり、シミュレーションシナリオの進行に従って、保健所に対して症例情報と検体の提示を行う。

厚生労働省、演習コントローラ、医療機関の各組織は、国立保健医療科学院に仮設で設置した。

3.3. 必要機材概要

シミュレーションの実施に際しては、仮設の厚生労働省、演習コントローラ、医療機関で利用する物品のみ手配が求められる。遠隔参加の機材は普段の業務の物品を利用しているため手配は不要となる。以下では、本訓練の準備に際して特に配慮を要した物品の手配について概説する。

3.3.1. ファックス・プリンタ・電話・PC

本シミュレーションにおいては、実際の行政機関を模した形で組織間の連絡を行うことで、提案手法の実用性の検証を行うことを目指している。とりわけ、提案の中心がファックスを用いた情報集約体制の検証であるため、訓練に際しては各組織にファックスを用意する必要がある。本シミュレーションでは、実際の行政機関にあるファックスを用いて実際の患者情報の交換を試みた。

仮設の厚生労働省、演習コントローラ、医療機関については、国立保健医療科学院に既設のファックスを利用した。

3.3.2. 中継用カメラ

遠隔参加の各組織が、演習コントローラや医療機関の様子を把握するために中継用のカメラを準備した。WebEx にカメラを接続し国立科学院の様子の中継を試みた。

3.3.4. 電話会議システム

電話会議システムには、bizspeak の無料会議通話を利用した。ハンズフリーで接続するために、skype で接続したうえで、スピーカマイクとして Yamaha PJP-10UR を利用した。

3.4. シミュレーションに用いる書類

本シミュレーションでは、ファックスを用いた情報収集が事前トレーニングなしに確実に実行できることを実証する必要がある。そこで、シミュレーション参加者に対しては、シミュレーション当日まで内容についての情報を極力示さず、当日、各参加者がそれぞれの配置についてから、簡便な説明を行い、現場で生じる質問とその解決自体をシミュレーション化することを目指した。そこで、参加者に過度の混乱が生じることをないよう、以下に示すような様々なマニュアルや説明文書の事前準備を行った。

3.4.1. コントローラ用書類

コントローラとコントローラを補佐する病院係は、事前に定めたシミュレーションのシナリオに従って、参加者全体への状況提示や個別組織への連絡を行うことになる。そこで、両者には、細かな情報を含む「シミュレーションシナリオ」を用意した。さらに、シナリオを元に、参加者全体に状況を伝えるための「状況スライド」を用意し、WebEx の画面共有を利用して現在の状況を共有した。

また、病院係は、医療機関として保健所に患者発生の連絡を行い、求めに応じて症例の詳細情報を開示する。そのために、病院係用に個々の患者情報を記載した「患者初期状況シート」と、それぞれの患者から採取する検体について記した「検体シート」を用意した。検体シートには、検体の検査結果を QR コードで記載して、感染研や地衛研にてスマートフォンなどの QR コードリーダーを用いて検査結果を読み取れるようにした。

3.4.2. シミュレーション参加者用書類

また、シミュレーション参加者が電話やファックスを用いて他組織と情報交換ができるよう、シミュレーションに参加する各組織用に、「電話番号一覧」を配布した。さらに、参加各組織が行う業務について、最低限の説明を記載した「全体進行表」を配布した。たとえば、保健所は、疑い症例の発生報告があれば病院から情報収集と検体の入手を行う、地方衛生研究所は、保健所から検体が届けば必要な検査を行うと共に感染研に対してダブルチェックの依頼を行う、といった内容が記載されている。

3.4.3. 対策推進本部用書類

対策推進本部では、各自治体から患者発生の連絡を受けると共に、FFHS の管理者ユーザとして、症例や保健所ユーザの管理等を行う。こうした操作は、シミュレーションにおいてはエンジニアが補佐役として支援するが、シミュレーションの実施に求められる最低限の情報については「対策推進本部用マニュアル」として紙媒体も用意した。また、地方自治体側で、本情報収集体制に関する疑問が生じた際には対策推進本部に問い合わせる手順とした。

3.4.4. 全体用書類

シミュレーションの実施に際しては、当日、関係者全員に対して企画主旨と概要の説明が求められる。そこで、「ブリーフィングスライド」を用意した。また、シミュレーション終了後に、各組織の立場からのフィードバックと俯瞰的な立場からのフィードバックを収集するために、「アンケート用紙」を作成した。

3.3.5. シナリオ

シミュレーションに向けて、患者発生のシナリオを検討した。新型インフルエンザの世界的なパンデミックが生じる場合は、基本的に海外で感染または発症した患者からの感染が国内に持ち込まれると想定されている。最初の段階では医療機関を受診した患者に疑い症例が検知され、やがて海外渡航者の国内発症が生じ、最終的に感染経路が不明な症例の発生に至るものと考えられる。そこで、訓練のシナリオとしては、各県第1症例発生期、各県症例患者増加期、各県症例数急増期の3つのシーンを設けた。なお、シナリオのシーンごとにそれぞれ別の情報報告のワークフローにしている。複数の情報報告フローを実施することで、シミュレーション後に各組織の実際の情報報告フローにあわせるためのフィードバックを得ることを期待している。

3.4. 事前リハーサル

シミュレーションの実施に際しては、参加者が疑い症例登録シートや検体シートの一連の流れを確認できるように、疑い症例登録シートやサンプルの検体シートを事前に配布し、本番前日に参加者からの質疑応答時間を設けた。質疑応答には、電話会議システムを利用して対応することで電話会議システム接続確認を兼ねた。

4. シミュレーション運営

4.1. 実施概要

以上のように準備を行った新型インフルエンザパンデミックのシミュレーションを2018年3月6日に執り行った。下記に、事前に計画したスケジュールを示す。

| | |
|---------------|--------------------|
| 10:00 - 10:15 | 実施要領説明 |
| 10:15 - 10:45 | シミュレーション (Scene 1) |
| 10:45 - 11:15 | シミュレーション (Scene 2) |
| 11:15 - 11:45 | シミュレーション (Scene 3) |

4.2. シミュレーションの進行

上記のスケジュールに従いシミュレーションを開始した。10:00～10:15に設定した実施要領説明は予定通りに進行したものの、シミュレーション本体は大幅に遅れた。まず、10:15より開始した各県の第1症例発生期にあたるシーン1では、病院係から各保健所に、患者が発生した旨を電話連絡し、その後に患者の詳細情報をファックスにて送付した。全保健所への患者情報の連絡が完了したのが10:30であり、その後、検体シートを保健所宛にファックス送信したが、10:35から作業を始め、全ての保健所へと検体シートの送付が完了した時点で既に10:50となっていた。したがって、医療機関から行政へと患者情報を提供する操作だけで、予定時間の30分を消化してしまったことになる。その後、行政内部での処理の結果、検査結果が報告された時点で時刻は11:35となっていた。それまでの間、シート類の送付に関する状況確認のため、電話連絡を含む多くの連絡を要した。

次に、各県において症例患者増加するフェーズに該当するシーン2の演習を開始した。まず、

11:35、病院係から各保健所に患者が発生した旨を電話連絡したうえで、患者の詳細情報および検体シートをファックスにて送付開始した。こうして、全保健所への患者情報と検体シートの連絡を 10:40 に完了した。東京都からは、11:38、Web による症例登録がなされた。また、東京都としての検査結果が、検査結果がファックスにて登録された。北海道庁からは、11:45、電話にて、Web 症例登録方法がわからないとの問い合わせがあった。病院係からは年齢情報しか来ていないにも関わらず、システム上は生年月日を要求されているためであった。北海道からの 1 件目の症例登録は 11:46 になされた。また、11:50、北海道庁より電話にて、Web にて 2 件目の症例登録ができないとの連絡があった。この前後に、症例登録システムに(第三者に由来する)障害が発生し、12:00 ごろに自動復旧した。その後、12:03、北海道から Web 経由で 2 件目の症例が登録された。また、12:10、対策本部より道衛研に状況を確認し、これから検査結果登録シートをファックスにて送付予定との回答を得た。その後、12:20、コントローラーよりシーン 2 の症例登録した時点で打ち切りとの宣言がなされた。

結果的に、シミュレーションのシナリオにおいて確保しておいたシーン 2 の症例が半分ほど残ったうえ、シーン 3 には進むことができなかった。本部からのシートの誤送信という問題もあるものの、各動作に時間を要すことに加えて、送受信している情報の到着確認にも手間を要することが明らかとなった。一連の経緯を整理したより詳細なタイムラインを補遺 1 に示す。

4.3. シミュレーション総括

シミュレーションの最後に、自治体側において検体検査を登録している待ち時間を利用し、本部要員によりシミュレーションの総括を行った。総括に際しては、KPT 法を利用し、課題を項目ごとに整理した。KPT 法とは、プロジェクトのふりかえりに際して、Keep(次回も繰り返したい事項)、Problem(問題が生じた事項)、Try(次回試してみたい事項)の 3 つの枠組みで意見を述べ、整理する手法である。その後、KPT の各項目を内容毎に整理したものを補遺 2 として文末に示す。

Keep としては、シミュレーションの全体スタイルに関するものが多かった。今年度、初めて遠隔環境でのシミュレーションを行ったが、各参加組織が実際の執務室で行うことは評価が高かった。また、演習コントローラへの直通電話を会議通話とすることで、いつでも誰でもコントローラに質問できる形としたことは、実施本部全体で内容を共有できる点で有益であった。また、参加自治体としても、話中による時間の浪費を避ける意義があったものと考えられる。遠隔会議システム(WebEx)とチャットについても、利便が高かったとの意見が得られた。

一方、Problem として、シミュレーションの時間が見込みと大幅に異なったことが挙げられた。また、今回の遠隔シミュレーションに際して、検体の移動をファックスにより実現したが、実務的な課題がいくつか明らかとなった。WebEx についても、自治体側の利用環境の確認とルールの整備が求められた。総じて、コミュニケーションの円滑化を求める課題と事前準備に関しての意見が多かった。Try 項目としては、対策推進本部の設営、運営用の各種資料の整備、シミュレーションに際したワークフローの改定が挙げられた。

さらに、自治体側に演習後のアンケート調査を行った。自治体側からは、提案手法と実施したシミュレーション運営、事前準備のそれぞれに対して、多くの意見を頂いた。とりわけ、事前準備に十分な時間を掛けることが出来ず混乱を増した点に対して、厳しいご意見を頂戴した。また、提案手法の改善に向けた意見としても、複数のご指摘を頂いた。頂戴したフィードバックと研究分担からの回答を補遺 3 に整理する。

5. まとめ

本研究分担は、来たるべく新型インフルエンザによるパンデミックにおける国内患者発生早期の症例情報の効率的な収集と共有に向けた体制の検討を担った。そのために、昨年度まで検討を重ねてきたファックスと Web を組み合わせて数百例の患者情報の迅速簡便な収集・共有を実現する「症例情報収集システム」の改修と、実際の感染症対応に応用するのに際した課題抽出を行った。課題抽出においては、厚生労働省対策推進本部、地方自治体、保健所の業務環境を再現した国内患者発生シミュレーションを実施し、提案手法による症例・検体情報の収集と共有が実用的であるかの検証と今後の改善に向けた課題の整理を試みた。

前年度までのシミュレーションでは、機材の確保や会場の設営に大幅な時間を要していた。今年度は、各参加者に実際のオフィスより演習に遠隔参加して頂く手法を試行した。これは、シミュレーション実施にあたる準備を大幅に削減する効果があった。また、各参加者側にとっても、会場への移動負担を削減すると共に、使い慣れた事務機器を利用できる点で、負担の軽減に役立ったと考えられる。しかし、事前準備に時間を掛けることができず、参加組織側に多くのご負担を掛ける結果となった。

シミュレーションの結果、本研究分担が検証を進めてきたファックスと Web を併用することで全国的に統一した形での患者・検体情報集約について、実運用に向けた課題を概ね整理することができた。また、提案手法の地方自治体への説明に際しても課題を明らかにすることができた。さらに、遠隔環境での新型インフルエンザ机上演習の確立に向けて、当面のたたき台としての実施手順を定めることができた。

今後、今年度のシミュレーションから得たフィードバックを元に提案手法の改善を重ねると共に、各自治体側における感染症対応フローとの整合性の確認に向けて、さらに参加自治体の数とバリエーションを増やした形での演習が望まれる。

補遺 1 : シミュレーション当日のタイムライン

10:00 - 10:15 シミュレーション全体概要説明ブリーフィング (WebEx)

~ シーン 1 ~

| | | |
|-------|-----|-----------------------|
| 10:26 | 病院係 | 東京都に患者情報(01)をFax送信 |
| 10:28 | 病院係 | 紋別保健所に、患者情報(02)をFax送信 |
| 10:31 | 病院係 | 釧路保健所に、患者情報(04)をFax送信 |
| 10:37 | 病院係 | SAMPLEシートを誤送信 (本来不要) |
| 10:40 | 病院係 | SAMPLEシートを誤送信 (本来不要) |
| 10:42 | 病院係 | 検体シートをFax送信 |
| 10:43 | 病院係 | 検体シートを送信(直後に再度誤送信) |
| 10:50 | 病院係 | 検体シートを送信 |

- 最初の症例の処理がまだ終わらない

10:50 東京都保健所役さんよりTelあり

10:55 東京都より、検体登録シートの年齢が0になっていると報告あり
web上で手作業で修正し、検体登録シートを出しなおしたとのこと

11:00 北海道庁の2件目の症例登録がうまく行っていないため、手動修正し、F2を
FAX送付

11:00 - 11:15

- 手順6-8のどこまで行っているかが不明で、コントローラは待ち状態

11:15 北海道庁よりF2が届いていない、との連絡あり

- F2をFAXにて再送
他のところの人が持って行ってしまっている懸念?があるため、
ファックス連絡の場合は、送付した後に必ず到着確認の連絡が必要か
北海道庁にて、「画面上は、FFHS 道に送られていることになっている
が、本当に送ったのか?」という疑問が生じている

11:15 (感染研より) 検体が送付されていない連絡あり

- 感染研に依頼し、地衛研に検体送付を依頼
- その後、11:25 感染研にて検体受領

11:20 東京都からチャット

- 11時前に地衛研に、検体登録シートと検体シートを感染研にファックス
しておりますが、届いておりますでしょうか?

- 11:20 シーン1: 地衛研 -> 県庁 -> FFHS F2登録フローが進行表から漏れていることが判明
- 11:25 厚生労働省より北海道庁に電話連絡
- 症例ID: 1234-5678 (再送後に届いていない)
 - 症例ID: 0306-2002 (感染研に進んでいることを確認)

~ シーン2 ~

- 11:30頃 シーン2開始
- 11:35 病院係 患者情報(05)・検体シートをFax送信
- 11:36 病院係 患者情報(06)・検体シートをFax送信
- 11:38 病院係 患者情報(08)・検体シートをFax送信
- 11:35 東京都庁の検査結果が反映される (1例目)
- 11:38 東京都からWebで症例登録
- 11:40 東京都庁の検査結果が反映される (2例目)
- 11:45 北海道庁より、厚生労働省に電話問い合わせ
「Web 症例登録方法がわからない」 電話対応
- 病院係からは年齢情報しか来ていないにも関わらず、システム上は生年月日を要求されている
 - (11:45) 登録完了
- 11:55 シーン2、東京都の2例目報告が完了
- 2度目なので、処理が早くなっている
- 11:50 北海道庁より、厚生労働省に電話問い合わせ
- 症例登録できない (404 Not Found)
 - 一時的なシステム障害の様子 (12:00頃に自動復旧)
- 12:03 北海道庁より、2例目が登録
- 12:05 北海道庁は、保健所から地衛研へのF2シート送付待ち
- 道庁にて症例は登録済みの状態
- 12:10 厚生労働省より道衛研に電話連絡
- 道衛研では、これからF2をFAX送信するとの返答あり
- 12:20 コントローラーより、シーン2の症例登録した時点で打ち切りとの宣言
- シーン2の症例が半分ほど残っている
 - シーン3には進めなかった

補遺 2 : シミュレーションのKPT法整理

Keep

実施形態

- 各参加組織が実際の執務室で行うのは好ましかった
 - 実際の臨場感があった
- 厚労省対策推進本部とコントローラは、同じ場所にいる形が良かった
 - 今までは、厚労省対策推進本部と距離があった
 - 近い方が細かな情報共有をしやすい

コントローラ・ホットライン（会議電話）

- 質疑応答しやすかった
- 多地点通話が良い
- 対策推進本部側が会議通話であることが良い

WebEx

- 東京都との連絡がスムーズにできた
- 参加しなかった自治体に理由を聞くと良い
- 今後は、事前に、参加できる手段を聴取しておくが良い
- できれば、演習の事前準備の段階で接続確認できているとなお良い
- チャット機能が便利であった
 - チャット
 - 電話会議
 - メール
 - ただし、書き込みで音がでないと、書き込みに気づかないケースが出る

全体進行表

- 工程番号がわかりやすかった

Problem

シミュレーション時間

- 2時間シーン2までしか対応できなかった
- あと1時間必要
- シーン1において、検体情報を送った後に、検体シートを送付するはずが、手順書上は と と離れているため、 が終わるまで待ってしまっていた

検体関係

- 検体のみを感染研にFAX送付すると、症例と検体の紐づけができない
 - 今回、誤って片方だけが送られる事態が生じた
 - 検体に症例IDを記載する等の対応付けが求められる
- 医療機関から送付する症例と検体IDを一緒にする
 - どれを送ってどれを送っていないかで混乱した
- 松井先生より、事前送付済みのサンプル検体がファックスされた
- 病院係から保健所に、検体が届いているか届いていないかが見えない
 - 確認手段のニーズがある
 - 今回は、「届いていなければ教えて下さい」と同報メールした
- 検体シートと症例シートの双方に検体採取部位が記載され、内容に差がある
 - 本来検体には検体採取部位は記載されないため、症例シートに記載すべきか
検体シートの検査採取部位を削除する(action)

WebExの活用の際の課題

- WebEx で参加している人の名前がわからない
 - 参加名のルールを決めておく必要がある(頭に組織名を入れる?)
- 業務の片手間だとチャットは対応しづらいか
 - 執務室で作業だと、張り付いてられないため
- WebEx でのブリーフィングに参加できない相手の対応が必要
 - 事前に希望聴取を行い、WebEx に参加できない組織には、スライドをメールにて送付しておく、等
 - WebExが使えない相手でも使える他のツールを用意しておく

組織間のコミュニケーション

- 送付情報の状況確認
 - FFHS上の連絡だけだと、正しくコミュニケーションが取れたかわからないケースがある
 - FAXを送信したかどうか/受信できたかどうか
 - 症例が増えるまでは、電話を併用して密にコミュニケーションをとる必要がある
- 自治体側が、コミュニケーションをとりづらくないか、ヒアリングを要する
- チャットに、書き込み通知がないため、チャットに気づかないケースがある
- 事前にコミュニケーションツールを選んでもらう方がいい

その他

- 実施運営図シーン1で、県庁より検体検査結果を報告する点が、手順の上で抜けていた...
- 全体進行掲示板システムを提示できなかった
- 病院係から保健所に、医療機関名称を伝える必要がある(患者シートの更改に際して、改善する必要がある)



対策推進本部運営

- 記録係を儲け、コントローラの動きを記録する
- ホワイトボード等を用意し、本部の動きを逐次記載していく

運営用資料類

- WebEx に参加できない人には、ブリーフィングスライドを事前送付しておく
- 症例FAXには、「訓練」等、各種情報を記載する
 - 演習参加者以外がFAXなどを見るとびっくりするため
- 演習やシステム等でトラブルが生じた際の対応マニュアルを事前用意する
- 患者シートについて、情報発生する病院側にチェックを依頼し、連絡等も試して頂く
 - 実際に病院で情報入力すると、項目の不備等を見つけることができる可能性
- 電話番号表の改定に際し、シリアル番号を振っていない点を改善
 - ファックス番号をアップデートした際、FFHSに反映するよう伝えられていない
 - システム上の組織階層設定に反映されていない結果、組織が画面上で確認できなかった

訓練運営

- 参加自治体を増やすのに際して、症例情報を実際の医療機関(病院)から送付してもらおうモデルもありうる
 - 参加組織が増えると医療機関関係がボトルネックになるので、スケールできる
 - 症例のコントロールのためには、コントローラ関連組織はコンパクトに留めておく方が良いのでは!?
 - 医療機関関係がボトルネックとなる問題の解決には、症例発生の連絡をメールにすることでも解決できるのではないか (今回は電話&FAX)
- 「全体進行掲示板」の実戦投入

ワークフローの改定

- 各自治体第一例については、電話確認を、ワークフローに入れ込んでおく
- FAX送付後に電話確認をする、など
- 特に初回症例登録/検査結果登録時は電話連絡した方がスムーズであろう

補遺 3 : 自治体からのフィードバックと回答

シミュレーションの改善の希望について

ファックス用紙

検体 ID は、独立した ID ではなく、症例 ID に紐付けた方が管理しやすいのではないか。(例えば、症例 ID が 0001 の検体が 2 種類登録される場合、0001-01、0001-02 のようにする等)

検体 ID は、各症例毎に紐付けられています。自治体によっては、独自の検体管理 ID を持っているケースがあり、自治体の管理用 ID と本システムとの ID とが共存できる形を志向しています。

Web システム (例: 欲しい機能、入力項目等)

Web システムは厚労省への報告機能だけ持たせて、極力シンプルな方が各自治体の事務フローと衝突しにくいと思われる。また、各自治体の希望する入力項目を追加していくと、項目だけが増えていくので、厚労省が最終的に患者増加期においても収集し続けたい必要最低限の項目のみ、入力事項にするべきだと考える。(各自治体が欲しい詳細情報は、各自治体が別に定める独自の報告様式なりで定めるべき)

現行システムは、指摘の通りの思想で設計されています。逆に、冗長に思える項目があったとすると、削除について検討します。

本番環境時を LGWAN 上に置く場合、自治体によって LGWAN 上を個人端末から切り離している場合もあるので、業務用の個人端末からアクセスできないといったケースも考えられる。

将来的に病院からの情報収集も可能となるよう、設計としてはインターネットに置くことを想定したシステムとなっています。ただし、自治体側でインターネット端末の利用に制約がある場合、指摘の問題が発生しえます。Fax での簡易報告は、その点での解決策でもあります。

Web システムから新規症例を登録する場合、年齢だけ把握しており、生年月日まで症例を押さえていない場合、年齢から生年月日を逆算しないと、入力できない。

この点につきましては、訓練に際しての確認が甘いものでした。次回以降のシミュレ

ーションにおいて、改善致します。

症例一覧とは別に症例の新規登録のメニューがほしい。また、症例新規登録画面の最上段に「症例 ID」の欄は不要ではないか。生年月日(不明の場合は月日を1/1として年のみで可)と性別の入力のみで、次に進むと自動取得されるような構成してもらおうと説明不要で使いやすいと思われる。

症例 ID については、各県で管理している番号をそのまま入力できるような体制も考慮した設計を意図しました。生年月日不明の扱いについては、対応が必要であることを認識しました。ご指摘を有難うございました。

情報収集全体の流れ

システムの利用に当たっては、「厚労省への症例報告は原則システムによる」とことと、標準的な報告フロー例だけを示して、自治体の内部フローとシステムの利用方法は各自治体の実情に応じて、自治体の判断で決定させるべき。その際、検査結果の登録権限など、システム上の権限は都道府県庁において柔軟に登録・変更できるように設計してある方が運用しやすい。なお、都の場合、患者急増期においても症例・検査結果の登録は、保健所・健安研からの報告を受けて、都庁からシステム上で厚労省に報告することになると思われる。

この点につきましては、事前説明の通り了解済みです。ただし、訓練として実施する場合、自治体側に報告フローの自由度を持たせると、逆に混乱が生じうる点が懸念されます。また、一度、「振り付け」通りに複数パターンを試して頂くことで、自治体側に判断材料を提示させて頂いたうえで、ベストのフローを選択して頂けることを意図しています。行き違いは事前説明不足が原因と思われ、お詫び致します。

シーン 2 の県庁からの流れについて、人数にもよるが、電話、メールは、症例が多くなると面倒。登録が完了したので、ID を伝える & Web システムから検体登録シートを DL するよう伝えるだけなら楽。この際、症例一覧の画面で、保健所名がわかると連絡体制がとりやすい。(保健所が自分の管轄の患者を見つけやすい)

保健所名の記載等、対応します。人数が多くなった際の負担軽減が、本情報集約体制の主旨ですので、現場からのご意見を元に手法の改良を進めさせていただきます。

ファックスと Web を組み合わせた患者情報の集約手法に対する全般的なご意見

患者発生最初期から各自治体(県庁含む)にシステムを入力させるのは現実的ではない。(最初期の場合は、1 症例についてシステム入力項目以外の事項も含んだより多い情報を厚労省とやりとりすることが想定されるため、システムによる報告は入力の手間が増えるだけ)システム入力項目だけ厚労省に報告すればよいという段階で、システムによる報告に切り替えた方が良くないと思われる。

この点の判断につきましては、国内最初の症例が生じた自治体と後発で第 1 症例が生じた自治体とで、分かれる可能性があります。ただ、国内第 1 例の場合は、ご指摘の通り、自治体と対策推進本部の間で、手作業で詳細な症例情報が交わされることが予

想されます。その際には、対策推進本部側で代行入力をするのも選択肢となります。一方で、報告負担が紙1枚という形であるからこそ、最初の1例が練習として機能する可能性もあります。

Webシステムに入力する際に、医療機関に問い合わせようと思っても、本庁から直接とはならず、保健所を経由する。つまり、保健所が直接Webシステムに入力し、本庁に入力したことを伝達するだけでよいと思われる。本省に情報を届ける場合においてFAXが優位であるのならば、WebシステムからシートをDLしてFAXすればよい。基本情報がWebシステムに入力された状況で連携がスタートすると、全員が同じ画面を見て情報共有できるため、やりやすいのかなと思う。

根本的な問題として、緊急時にしか用いることの無いWebシステムを運用するのに際して、アカウント情報の管理や、末端組織の習熟訓練の負担があります。そこで、今回の手法を提案し検証を進めています。その主眼は、WebでもFaxでも電話でも報告が可能で、各自治体はそれぞれの事情に合わせて対応ができる、という点にあります。もっとも、Webシステムの「自主教材」的なものを用意すれば、訓練負担の軽減も可能となるのかも知れません。今後、自治体側からのフィードバックを元に改良を進めます。

シミュレーションに関して

同じ趣旨のシミュレーションを再度行う場合、改善を希望する点があればご回答下さい

シナリオ・訓練の手順がフロー図(3月2日送付版)だけでは理解できない。システムの利用マニュアルもフロー図とは対応しているように見えず、訓練参加者が資料だけ渡されてもどのように動けばいいか理解できない。本研究の事前知識がなくても資料を読んで理解できるか否かを、内容を全く知らない第三者に確認すべき。

本訓練の参加に際しては、フローの資料とシステムのマニュアルを配布されてから1日の間に、都庁役がフロー図とシステムのマニュアルを読み、不足していると思われる説明を補足し、訓練当日は具体的にどのような手順でどのような作業をすればよいかを保健所役と地衛研役に事前説明している。不明点があれば、用意された質問時間中に各参加者から質問してほしいというスタンスかもしれないが、感染症対策課として訓練を受諾し、保健所役・地衛研役に参加を依頼している以上、質問事項があれば直接聞くようになるなどといった無責任な対応は本課としてはできない。年度末の業務が詰まっている期間に訓練を実施するのであれば、訓練参加者への負担にも配慮していただきたい。

完成度の高い資料を、余裕を持って事前送付すべきところでした。大変お忙しいなか御負担をお掛けし、誠に申し訳御座いませんでした。

本番を想定して必要最低限の情報だけを訓練参加者に渡して、用意された想定に沿ってシステムを運用することができるのかを検証する意図なのであれば、都道府県・各保健所が参加する必要はなく、厚労省・科学院内部の担当外職員でも検証可能なのではないかと。

各自治体の感染症担当者に振り付け通りに動いて頂くことを通じてシステムの各挙動を把握して頂いた上で、実際のパンデミックの際に、それぞれの自治体がどのようなモデルで厚労省への報告フローを構築するかを検討頂く、という意図に基づきます

ファックス、電話、PCの利用に何か問題があれば、下記にご記入下さい。

ファックス、電話、PC のどれかが不調になることはあるので、全てに対応しているシステムなのがよいと思いました。

本来は、自治体側のワークフローに合わせて、報告手段を柔軟に選択して頂くことを意図しての設計ですが、障害対応という点でも有意義でありうる点を認識致しました。

同じ主旨のシミュレーションにおいて、利用可能な技術

ネット掲示板は利用できる可能性があるが、基本的に業務用として配備されている端末はPCのみ。業務用端末に標準搭載されていないアプリケーション、スマートフォン等は利用できない。訓練に業務として参加させる以上、業務用に配備されている端末しか利用することはできない。(個人所有のスマートフォン等を回線使用料等も含めて個人に負担させて訓練に参加させることはできない)

次回訓練の際には、より現実的な手段でのシミュレーション運営について、準備を進めます。

新型インフルエンザに対する抗ウイルス薬備蓄に関する系統的評価のエビデンスの検討

研究分担者 氏名 田辺正樹 三重大学医学部附属病院 感染制御部 准教授
研究協力者 氏名 西村秀一 仙台医療センター 臨床研究部 ウイルスセンター長
田村大輔 自治医科大学 小児科学 講師

研究要旨

国及び都道府県は、新型インフルエンザ対策として、抗インフルエンザウイルス薬の備蓄を行っており、その備蓄量の算定根拠の一つに、重症患者への倍量・倍期間投与治療がある。本研究では、（１）新型インフルエンザを季節性インフルエンザに置き換え、重症患者を対象とした抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関して、平成28年度実施したペラミビルに続いて、オセルタミビルに関してliterature reviewを行い、同治療法についての有効性の評価を行った。

また、（２）レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）および販売量データを用いて、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査を行なった。

A. 研究の目的及び背景

本年度の研究目的は、（１）新型インフルエンザを季節性インフルエンザに置き換え重症患者を対象とした抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関するliterature reviewを行うこと、（２）レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）および販売量データを用いて、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査を行なうことである。

（１）抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関する検討にあたっては、以下の背景がある。

平成17年度から、国は新型インフルエンザ対策として、抗インフルエンザウイルス薬の備蓄を開始した。備蓄薬はタミフル®であり、目標量は、国民の23%に相当する2500万人分とした。その後も議論が重ねられ、平成20年度、備蓄目標量を国民の45%に相当する量に変更した。また、新型インフルエンザ発生時、タミフル®に耐性化したウイルスの流行の懸念もあったことから、備蓄量の一部にリレンザ®の導入を決定した。平成24年度にはリレンザ®の割合を全体の備蓄量の20%まで引き上げ、タミフルに耐性化したウイルスへの対応とした。

平成25年4月に新型インフルエンザ等対策特別措置法（以下、「特措法」）が施行され、また、同年6月に新型インフルエンザ等対策政府行動計画（以下、「政府行動計画」）及び、新型インフルエンザ等対策ガイドライン（以下、「ガイドライン」）が策定され、新型インフルエンザ等（新型インフルエンザ及び新感染症）

が発生した場合の、新たな対応方針が示された。

国及び都道府県で備蓄している一部の抗インフルエンザウイルス薬の有効期限が平成28年度に切れることから、国民の45%相当量を下回ることとなった。そのため、平成27年4月、厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会において、（１）備蓄薬の多様性の議論と（２）備蓄目標量の考え方の整理が行われた。現行の備蓄量の算定根拠は、以下の通りである。

国民の45%相当量の抗インフルエンザウイルス薬の備蓄目標量の試算根拠

[1]患者の治療

①人口の25%が新型インフルエンザウイルスに罹患し、その全員が受診
→3200万人分

②新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与を行う可能性
→750万人分（※患者の1割250万人が重症化すると想定）

[2]予防投与

発生早期には、感染拡大防止のため、同じ職場の者などに投与する可能性
十分な感染防止策を行わずに患者に濃厚接触した医療従事者等に投与する可能性
→300万人分

[3]季節性インフルエンザウイルスの同時流行

季節性インフルエンザが同時流行し、全患者に投与した場合
→1270万人分

多様性に関わる議論の結果、小児患者への治療及び投与経路の異なる薬剤の備蓄の重要性が確認され、「タミフルDS®は迅速に備蓄」、「ラピアクタ®は優先的に備蓄」、「イナビル®は、既存の備蓄薬の期限切れのタイミング時に備蓄」との、結論が得られた。一方、備蓄目標量の考え方の整理では、試算根拠となっている[1]～[3]の項目ごとに検討がなされ、すべてにおいて、最新の科学的根拠に基づき考える必要があるとされた。特に、[1]患者の治療 ② 新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与を行う可能性については、以下の通り整理された。

○明らかな有効性を示す科学的エビデンスは乏しい。理由の一つとして、重症化の原因が基礎疾患の有無等多岐にわたり、重症患者の評価が難しいことが挙げられる。そのため、引き続き季節性インフルエンザの重症例での有効性を参考にしつつ、倍量・倍期間治療のあり方について情報収集を行う。

本研究の目的は、備蓄量45%の試算根拠の一つである、[1] ② 新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与の有効性について、季節性インフルエンザにおけるタミフル®及びラピアクタ®での治療成績や治療の有効性の、文献学的な検討を行うことである。

厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会第1回医療医薬品作業班（平成27年5月20日開催）では、倍量・倍期間投与の議論がなされているが、その議論の中で「現在の臨床医は、季節性インフルエンザの重症患者の治療を行う際、一般的に点滴静注薬であるラピアクタ®を使用する。内服薬であるタミフル®をNGチューブ等を使用し内服させるのは現実的に難しい」との意見があった。厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会第2回医療医薬品作業班（平成27年6月9日開催）では、「季節性インフルエンザの重症患者に対する倍期間投与治療では、タミフル®内服で倍期間の10日間にするよりも、ラピアクタ®の点滴静注治療で通常の初日単回治療よりは、2日もしくは3日間の連続投与治療が主流である」といった意見があった。

2009年に新型インフルエンザが発生した際、日本感染症学会は新型インフルエンザ治療における提言「抗インフルエンザ薬の使用適応について（改訂版）」を発出した。その中で、重症インフルエンザ患者における治療については、タミフル®もしくはラピアクタ®が推奨されると示された一方で、吸入薬であるリレンザ®及びイナビル®は推奨されない、とされた。

よって、平成28年度は、厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）「感染症発生時の公衆衛生対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研

究」分担研究「新型インフルエンザに対する公衆衛生対策・感染対策に関する検討」（研究分担者：田辺正樹、研究協力者：西村秀一、田村大輔）において対象薬剤をラピアクタ®に絞り、新型インフルエンザの重症患者における抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性の評価の代替として、季節性インフルエンザの重症患者における倍量・倍期間投与の効果を検討した。結果、ラピアクタ®における倍量・倍期間治療の有効性を示唆する科学的根拠は見つからなかった。

そのため、本年度の研究では新型インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性の評価の代替として、季節性インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性についてRCT (Randomised-Control Trial)、Double-Blind (DB) をベースとした介入研究にて報告された文献学的な検討を行うこととした。

(2) 季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

抗インフルエンザウイルス薬の備蓄について検討する上では、年齢階級別・使用薬剤別の季節性インフルエンザに対する実臨床での使用量の調査や予防投与の使用割合に関する推計も必要である。そこで、医薬品販売量とレセプト情報を用いて、患者数の推計が可能かどうか、また推計方法について検討を行うこととした。

B. 研究方法

(1) 抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関して検討するため、米国国立医学図書館 (National Library of Medicine) 内の、国立生物科学情報センター (National Center for Biotechnology Information) が作成しているデータベース、いわゆるPubMedにて、2017年4月1日～2017年4月8日に、以下の4つの検索単語「oseltamivir」「high dose」「longer」「treatment」「severe influenza」を用いて、文献検索を行い英文の文献を抽出した。また、同時に、和文論文の検索として、特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会が作成しているデータベース、いわゆる医中誌を使用し、以下の3つの検索単語「タミフル」「倍量」「倍期間」を用いて文献検索を行い、和文の文献を抽出した。

文献の抽出・解析については、仙台医療センター臨床研究部西村秀一氏及び自治医科大学小児科学田村大輔氏の協力を得て実施した。

<添付文書によるタミフル®カプセルの使用 方法について>

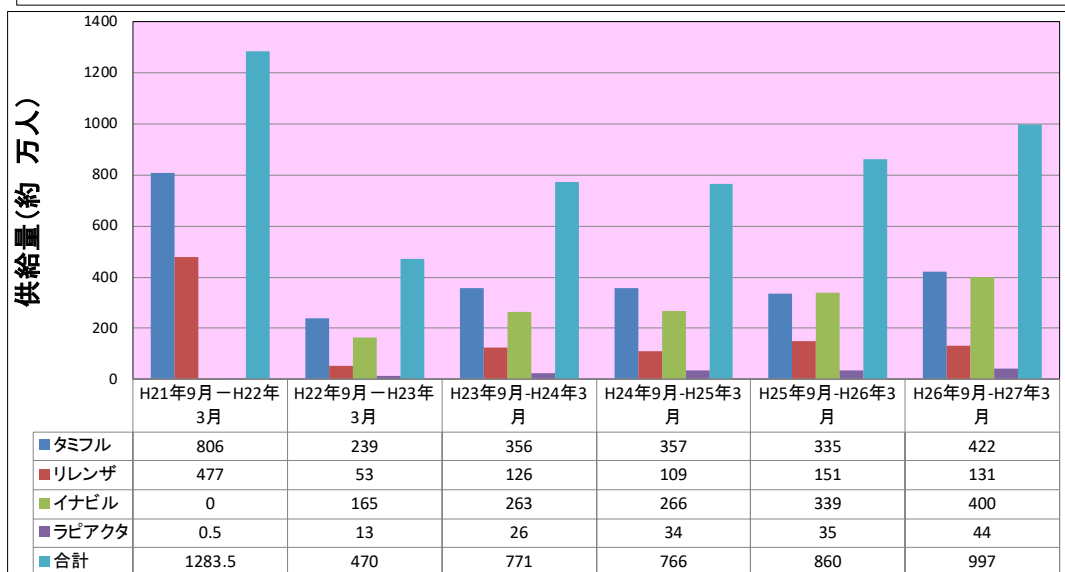
タミフル®は、2000年に、薬事承認された経口内服薬である。現在、日本国内には、本剤を含め4種類のノイラミニダーゼ阻害薬が存在する。2014年～2015年の季節性インフルエンザシーズンでは、本剤の日本国内での使用量（卸から医療機関等への納入量）は、約422万人分であ

り、4種類のノイラミニダーゼ阻害薬の中では使用頻度が最も高い。外来患者から、入院患者の治療まで広く使用されている。下図参照（厚生労働省健康局結核感染症課新型インフルエンザ対策推進室作成）

ノイラミニダーゼ阻害薬の使用量の推移

厚生労働省新型インフルエンザに関する小委員会 第2回医療医薬品作業班会議資料

抗インフルエンザウイルス薬の市場流通（卸→医療機関等）の推移（H21年-H26年 シーズン中（9-3月））



各社からの回答を基に結核感染症課で作成

タミフル®の添付文書におけるインフルエンザ感染症への効能・効果は、以下のとおりである。

A型及びB型インフルエンザウイルス感染症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 治療に用いる場合には、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザ感染症のすべての患者に対しては、必須ではないことを踏まえ、患者の状態を慎重に検討すること、特に、乳児及び高齢者に比べて、その他の年代では、インフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。
- 予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
 - 高齢者（65歳以上）
 - 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
 - 代謝疾患患者（糖尿病等）
 - 腎機能障害患者
- 1歳未満の患者（低出生体重時、新生児、乳

- 児）に対する安全性及び有効性は確立していない（「小児等への投与」の項参照）
- 本剤は、A型及びB型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には、効果がない。
- 本剤は、細菌感染症には効果がない。（「重要な基本的注意」の項参照）

タミフル®の用法・用量、および用法・用量に関連する使用上の注意は、以下のとおりである。

＜用法・用量＞

- 治療に用いる場合
通常、成人及び体重37.5kg以上の小児にはオセルタミビルとして1回75mgを1日2回、5日間経口投与する。
- 予防に用いる場合
 - 成人の場合
通常、オセルタミビルとして1回75mgを1日1回、7～10日間経口投与する。
 - 体重37.5kg以上の小児
通常、オセルタミビルとして1回75mgを1日1回、10日間経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること（症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない）。
- 予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。（1）インフルエンザ感染症患者に接触後2日以内に投与を開始すること（接触後48時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない。）（2）インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は本剤を連続して服用している期間のみ持続する。
- 成人の腎機能障害患者では血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与方法を目安とすること（外国人における成績による）。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

タミフル®カプセルの添付文書では、基本的には成人に対する使用基準であるため、小児を対象としているタミフル®DSの添付文書における、用法・用量および用法・用量に関連する使用上の注意については、以下の通りである。

<用法・用量>

- 治療に用いる場合

(2) 小児

通常、オセルタミビルとして以下の1回用量を1日2回、5日間、用事懸濁して経口投与する。ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75mgとする。

幼小児の場合:2mg/kg（ドライシロップ（DS）剤として66.7mg/kg）

新生児、乳児の場合:3mg/kg（DS剤として100mg/kg）

腎機能不全の患者の薬物量については、成人の項でも述べたが、DSでは小児の国外の使用量が参考までに掲載されている。

<参考>

国外では、幼小児における本剤のクリアランス能を考慮し、以下に示す体重群別固定用量が用いられている（「小児における薬物動態」の項参照）

| 体 重 | 固定用量* |
|---------------|--------|
| 15kg以下 | 1回30mg |
| 15kgを超え23kg以下 | 1回45mg |
| 23kgを超え40kg以下 | 1回60mg |
| 40kgを超える | 1回75mg |

タミフル®カプセル及びDSの使用上の注意の項目においては、倍量・倍期間投与の記載はないが、過量投与についてはカプセル及びDSともに以下の報告がある。

○過量投与

過量投与時に、嘔吐、傾眠、浮腫性めまい等が発現することがある。このような場合は、投与を中止し適切な処置を行うこと。

さらに、その他の注意の項には、通常用量を超えた投与における副反応が記載されている。

○ 非臨床試験において、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝阻害は認められていない。

○ 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルタミビルリン酸塩を394、657、788、920、1117、1314mg/kgの用量で単回経口投与した時、7日齢ラットでは、薬物に関連した死亡が657mg/kg以上で認められた。しかし、394mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314mg/kgを投与した成熟ラット（42日齢）では死亡は認められなかった。

○ 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルの脳/血漿中AUC比は、7日齢ラットで0.31(394mg/kg)、成熟ラット（42日齢）で0.22（1314mg/kg）であった。

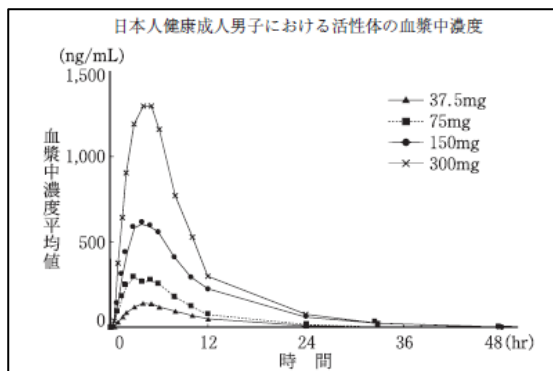
薬物動態におけるタミフル®カプセル及びDS報告は以下の通りである。

<タミフル®カプセルにおける薬物動態>

- 血中濃度

(1) 日本人健康成人における成績
健康成人男性28例に、オセルタミビルとして37.5、75、150及び300mgを単回経口投与（絶食時）したときの本剤の活性体の平均血漿中濃度推移を図1に、薬物動態パラメーターを表1に示した。これらからは、AUC_{0-∞}およびC_{max}は用量比例的に増加することが示された。

<図1>



<表1>

| 活性体の薬物動態パラメーター | | | | |
|----------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 投与量 (mg) | AUC _{0-∞} (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 37.5 | 1,652 ± 203 | 150 ± 35 | 4.3 ± 0.8 | 7.0 ± 2.4 |
| 75 | 3,152 ± 702 | 360 ± 85 | 4.1 ± 1.2 | 6.4 ± 3.7 |
| 150 | 7,235 ± 515 | 662 ± 165 | 4.3 ± 1.1 | 6.6 ± 1.5 |
| 300 | 12,918 ± 1,564 | 1,377 ± 153 | 4.3 ± 1.0 | 5.1 ± 0.4 |

mean ± SD

<タミフル®DSにおける薬物動態>

1. 小児における薬物動態

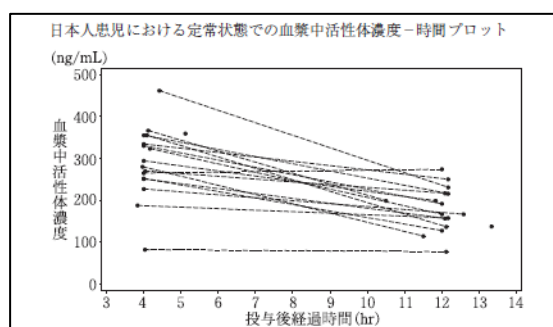
(1) 日本人における成績

国内第Ⅱ相臨床試験において、本剤2mg/kg1日2回投与時の定常状態におけるオセルタミビル活性体の投与後4時間及び12時間における血漿中濃度を可能な患児において測定した(表2)。その結果、トラフに相当する血漿中活性体濃度12hr値はいずれの年齢層においても115ng/mL以上(図2)であり、抗インフルエンザウイルス効果を期待できる濃度を維持していた。

<表 2>

| 日本人患児における血漿中活性体濃度 4hr値及び12hr値 | | | | | |
|-------------------------------|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 血漿中活性体濃度 (ng/mL) | 項目 | 1~4歳 | 5~8歳 | 9~12歳 | 全体 |
| 4hr | 例数 | 7 | 5 | 4 | 16 |
| | 平均 | 264.0 | 328.6 | 354.8 | 306.9 |
| | 標準偏差 | 56.0 | 30.8 | 81.2 | 66.7 |
| | 中央値 | 252.0 | 330.0 | 346.5 | 308.5 |
| | 最小-最大 | 188.0-366.0 | 280.0-355.0 | 265.0-461.0 | 188.0-461.0 |
| | CV | 21.2 | 9.4 | 22.9 | 21.7 |
| | 90%信頼区間 | 222.9-305.1 | 299.3-357.9 | 259.2-450.3 | 277.6-336.1 |
| 12hr | 例数 | 8 | 5 | 2 | 15 |
| | 平均 | 170.4 | 165.4 | 240.5 | 178.1 |
| | 標準偏差 | 31.6 | 40.7 | 13.4 | 40.4 |
| | 中央値 | 162.5 | 167.0 | 240.5 | 167.0 |
| | 最小-最大 | 128.0-217.0 | 115.0-216.0 | 231.0-250.0 | 115.0-250.0 |
| | CV | 18.6 | 24.6 | 5.6 | 22.7 |
| | 90%信頼区間 | 149.2-191.6 | 126.6-204.2 | 180.5-300.5 | 159.7-196.4 |

<図 2>



タミフル®カプセル及びDSにおける薬効薬理は、以下の通りである。

1. *In vitro*抗ウイルス作用

オセルタミビルリン酸塩はプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス効果を示す。

オセルタミビルリン酸塩の活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度(実験室株IC₅₀: 0.6~155 nM、臨床分離株IC₅₀: <0.35 μM)で阻害した。

2. *In vivo*抗ウイルス作用

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、オセルタミビルリン酸塩の経口投与(0.1~100m

g/kg/日)により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルス力価の減少などの治療効果が認められた。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与(10、100mg/kg、1日2回)で生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序

オセルタミビルリン酸塩の活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し(IC₅₀:0.1~0.3nM)、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性

国外及び国内の臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は、成人及び青年(13歳以上)では0.67%(15/2、253例)、幼小児(1-12歳)では、4.24%(72/1、698例)、新生児、乳児(1歳未満)では、18.31%(13/71例)であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、のノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

(2) 季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

<データソース>

抗インフルエンザウイルス薬の使用動向について、販売量データとレセプトデータを用いて検討を行った。販売量データは、IMSジャパン株式会社(IQVIA™)より全国データを購入した。レセプトデータについては、NDBオープンデータ(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsu/bunya/0000177182.html>)の処方薬から抽出した。なお、現在、日本で使用されているノイラミニダーゼ阻害薬(タミフルドライシロップ3%、タミフルカプセル75mg、リレンザ5mg、イナビル吸入粉末剤20mg、ラピアクタ点滴注射用バッグ300mg/60ml、バイアル150mg/15ml)はすべて先発品であり、第1回オープンデータ(上位30位)、第2回オープンデータ(上位100位)ともに含まれていることを確認した。また、処方患者人数(レセプト件数)については、平成28年7月27日厚生労働省発保0727第1号による「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に係る全国的な動向に関する研究」(研究代表者: 岡部信彦 2016年10月)を参照した。

<検討方法>

①販売量データとNDBオープンデータとの比較
2015年4月~2016年3月にかけて販売量データ

と第2回NDBオープンデータ(性年齢別)を直接比較した。

②NDBオープンデータ(処方量)を用いた患者数の推計

添付文章をベースに使用人数の推計を行った。各薬剤の使用人数は、以下より推計した。

■タミフルカプセル(75mg)

・大人1回1カプセル1日2回・5日間より、1処方あたり10カプセル使用として推計
・小児は脱カプセルする前提で、1回2mg/Kgより、0-4歳については、2.5歳の平均体重12.7kgより、1回25mg程度使用として、1処方あたり、250mg(4カプセル)。5-9歳については、7.5歳の平均体重24.4kgより、1回50mg使用として、1処方あたり、500mg(7カプセル)として推計

■タミフルドライシロップ3%

NDBオープンデータでは、ドライシロップ1g(オセルタミビル成分量として30mg)あたり薬価244円で、製剤量1gあたりの処方件数で提示されている

・小児1回量(成分量)2mg/kgであり、0-4歳については、オセルタミビル1回25mg程度使用として、1処方あたり250mg(成分量)、ドライシロップ(製剤量)として8.33g。5-9歳については、オセルタミビル1回50mg程度使用として、1処方あたり500mg(成分量)、ドライシロップ(製剤量)として16.67g。10歳以上は、1回75mgとして、1処方あたり、750mg(成分量)、ドライシロップ(製剤量)として25gとして計算。

■リレンザ(5mg)

・1回10mgを1日2回・5日間より、1処方あたり20ブリスター使用として推計。

■イナビル(20mg)

・10歳未満については、20mg単回使用より、1処方あたり、1個(20mg)使用、10歳以上については、40mg単回使用より、1処方あたり、2個(40mg)使用として推計。

■ラピアクタ

・300mg/60mlと150mg/15mlの製剤があり、通常300mg単回投与、小児は10mg/kg単回投与であるが、1回量を600mgまで増量、連日反復投与もできる一方で、腎機能低下時は減量となっているため、それぞれ1処方あたり、1バッグまたは1バイアル使用として推計。

③NDBオープンデータ(処方量)からの推計患者数と処方患者人数(レセプト件数)との比較

2014年4月~2015年3月にかけてNDB集計表データによる処方患者数(レセプト件数)と第1回NDBオープンデータ(処方量)を直接比較した。

(倫理面への配慮)

公表されているデータおよび販売量データを用いた検討であり、個人が識別可能なデータは取り扱わないが、データの漏洩等のセキュリティ対策に配慮した。

C. 研究結果

(1)抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

①和文報告での倍量・倍期間治療のRandomised Control Studyの介入研究について

「タミフル」を基本検索単語として、さらにほかの単語「倍量」「倍期間」を掛け合わせて文献検索を行ったところ、得られたのはいずれも同様の4文献であった。それらの文献内容は、化学物質とインフルエンザA型(H1N1)ウイルスとのinteractionを評価したもの、A/H1N1pdm09に罹患した内分泌疾患患者の症例報告、漢方薬の有効性の比較研究報告及びマウスを使った薬剤の相互関係を評価したものであり、倍量・倍期間での治療法に関してRCT、DBをベースとした介入研究はなかった。

以上、和文検索においては倍量・倍期間投与についてのRCT・DBの介入研究は確認されなかった。

②英文報告での倍量・倍期間治療のRCT、DBの介入研究について

英文検索で抽出された計644文献について、倍量・倍期間治療のRCT、DBでの介入研究の分析を行った。内訳は以下の通りである(表3)なお、本検索では、季節性インフルエンザ以外の文献も含まれているが、後の解析にて振り分けている。

表3

| Words | Number of Publications |
|----------------------------------------------|------------------------|
| 「Oseltamivir」 「high dose」 | 110 |
| 「Oseltamivir」 「longer」 | 71 |
| 「Oseltamivir」 「treatment」 「severe influenza」 | 463 |

「oseltamivir」「high dose」で検索された110文献について評価する。110文献のうち、臨床的な症例報告や介入もしくは観察研究等は、25文献、動物実験を含む基礎研究は30文献、薬剤の研究としてPKデータ解析や薬剤の投与方法の研究、副作用及び他剤との比較研究を含む薬剤開発については33文献、臨床的な総説や解説が10文献、ワクチン研究について4文献、母乳中のタミフル分泌量の研究が1文献、予防内服について1文献、インフルエンザの流行と医療経済について2文献が確認された。最終的に、

| 表4 「Oseltamivir」 「high dose」 で検索された候補文献 | | |
|-----------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Authors | Year | Summary |
| Flannery AH, ら ¹⁾ | 2014 | 重症インフルエンザ患者に対するタミフル®high-doseとstandard dose治療をliterature reviewで評価。19歳以上の成人感染者を研究対象とした文献を抽出。結果は、臨床的なoutcomeの違いはない。結論として、重症インフルエンザ患者におけるタミフル®の増量治療の有効性はない。 |
| Noel ZR, ら ²⁾ | 2016 | ICUに入室した57名を対象。臨床症状を中心とした重症度を統計処理しタミフル®high-dose治療とstandard dose治療を選択。臨床的なoutcomeの違いはない。結論として、high-dose治療は地域のタミフル®の枯渇を悪化させるだけ。 |
| Welch SC, ら ³⁾ | 2015 | 文献の形態は、letters to the editorであり、2011年Centers for Disease Control and Preventionが重症インフルエンザ患者にタミフル®high-dose治療を提言したことに対する反論。タミフル®high-dose (N=77) とstandard dose (N=46) 治療で評価。結果、臨床的なoutcomeの違いはなし。high-doseは、血漿濃度が高いためウイルス量を減らすことには貢献（マウスの実験で証明）するが、臨床的な有効性は期待できない。 |
| Lee N, ら ⁴⁾ | 2013 | インフルエンザで入院した成人を対象。タミフル®high-dose (N=41) とstandard dose (N=114) 治療。結果、インフルエンザB型患者のウイルス消失時期はhigh-dose群で早かった。インフルエンザA型患者では変わりなし。臨床的にhigh-dose群での有効性はなし。 |

RCT DBの文献の可能性のあるものが、4文献確認された(表4)。

Flanneryら¹⁾は、重症インフルエンザ患者に対する、タミフル®治療のhigh-dose群とstandard dose群に関して、literature reviewで評価を行った。対象となった症例は、19歳以上の成人研究である。結果として、high-dose群とstandard dose群において臨床的なoutcomesの違いはないことが明らかであり、Flanneryらは、結論として重症インフルエンザ患者におけるタミフル®の増量治療の有効性はないとしている。

Noelら²⁾は、retrospective cohort studyとして、ICU病棟に入院したインフルエンザ患者で、high-dose群とstandard dose群の臨床的な結果を比較した。臨床的な重症度、たとえば、年齢、治療期間、ECMOの使用状況等を考慮に入れて、2群の臨床的な有効性を比較してみると、人工呼吸器の使用期間、酸素使用期間、ICUの入院期間、病院の入院期間等は、high-dose群とstandard dose群の間で、有意な差がなかった。そのためNoelらは、タミフル®をhigh-dose量使用しても臨床的な有効性を導き出す結果は得られないと結論付け、さらに、このhigh-dose治療はインフルエンザシーズンでの薬不足を悪化させるだけである、と警告している。

Welchら³⁾は、CDCが発出しているMMWRに掲載されたコメント「higher doses (300mg/day)の治療は、重症インフルエンザ患者へ有効かも

しれない」についてletters to the Editor形式で反論している。Welchらは、retrospective cohort studyで、タミフル®high-dose群 (N=77) とstandard dose群 (N=46) 治療の計123人で、タミフル®high-dose治療の評価を行った。評価項目としては、まず第一にICU非入院期間、第二に臓器障害の評価、非人工呼吸器期間、発症後28日目までの死亡率としている。結果としては、第一評価項目、第二評価項目ともにタミフル®high-dose群での有効性は証明されなかった。そのため、WelchらはCDCは、重症インフルエンザ感染者に対しタミフル®high-dose治療を提言しているが、この研究からは、なにも臨床的な有効性を後押しできるものはない、と結論付けている。

Leeら⁴⁾は、香港での4回のインフルエンザシーズンで、インフルエンザで入院した18歳以上のインフルエンザ患者を対象とした研究を報告している。治療をタミフル®high-dose群 (N=41) とstandard dose群 (N=114) に分け、臨床的な有効性を研究した。その結果、A型では発症後5日目の体内でのインフルエンザRNA量、ウイルス分離率、ウイルスRNA消失率及び有熱期間、酸素使用、入院期間については、有意な差はなかった。インフルエンザB型でRNA消失率だけはhigh-dose群が有意に早かった。Leeらは、本研究が一部randomised controlled として振り分けられていない患者も存在することをlimitationとしている。しかし、結論としては、イン

| 表5 「Oseltamivir」 「treatment」 「severe influenza」 で検索された候補文献 | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Authors | Year | Summary |
| Welch SC、ら ³⁾ | 2015 | この文献は、前項の「oseltamivir」 「high dose」 で記載された同様の文献である。 |
| Flannery AH、ら ¹⁾ | 2014 | この文献は、前項の「oseltamivir」 「high dose」 で記載された同様の文献である。 |
| South East Asia Infectious Diseases Clinical Research Network ⁵⁾ | 2013 | Randomized Control Trial, Double Blindで評価された文献。本論文の趣旨は、重症インフルエンザ患者に対し、High-doseでのタミフル治療が有効か否かを解析することである。インドネシア、シンガポール、タイの13病院が参加した多施設共同研究である。対象患者は、重症インフルエンザ感染症にて入院した1歳以上の患者。介入方法は、タミフル®high-dose (150mg 1日2回 (小児であれば、成人のhigh doseと同等の換算量)) と、standard dose (75mg 1日2回 (小児であれば、成人のstandard doseと同等の換算量)) の2群での比較検討。総計326名 (15歳以下は246名、全体の75.5%)。165名:high-dose群、161名がstandard dose群に、無作為に振り分け。発症後5日目のウイルスRNA消失率は、high-dose群で72.3%、standard dose群で68.2%であり、有意差はなし。致死率及び酸素使用期間、集中治療期間、人工呼吸器使用期間においても、2群間では有意差なし。以上より、RCT DBによる、high-dose群、standard dose群での介入研究では、high dose治療の臨床的、基礎的な有用性を見出すことはできない。 |

フルエンザB型感染の場合には、ウイルス消失はhigh-doseの方が有意に早期であったものの、それ以外は、high-dose群とstandard dose群で臨床的な有効性はないとしている。

「oseltamivir」 「treatment」 「severe influenza」 の検索wordsでは463文献が確認された。臨床的な症例報告や介入もしくは観察研究等が281文献あり、動物実験を含む基礎研究は33文献であり、薬剤の研究としてのPKデータ解析や薬剤の投与方法の研究、副作用及び他剤との比較研究を含む薬剤開発について37文献あった。臨床的な総説や解説は72文献、病態や臨床経過に関するsystematic reviewが2文献確認されワクチン研究について5文献あった。薬剤の備蓄やタミフル治療の現状、各国の薬剤治療に関するpolicy、薬剤治療への提言等、医療経済や保険制度に言及する内容が20文献あり、疫学研究に関する内容が10文献あった。最終的に、RCT DBに関連すると思われる文献は、3報確認された。(表5)

Welchら³⁾及びFlanneryら¹⁾の文献は、前項の「oseltamivir」 「high dose」 で検索された文献と同様である。

South East Asia Infectious Diseases Clinical Research Network⁵⁾により報告された文献は、重症インフルエンザ患者に対しHigh-doseのタミフル治療が有効か否かを解析するRandomized Control Trial, Double Blindで行われた介入研究である。インドネシア、シンガポール、タイの13病院が参加した多施設共同研究

である。対象患者は、重症インフルエンザ感染症で入院した1歳以上の患者である。タミフル®high-dose (150mg 1日2回 (小児であれば、成人のhigh doseと同等の換算量を使用)) と、standard dose (75mg 1日2回 (小児であれば、成人のstandard doseと同等の換算量を使用)) の2群での比較検討である。総計326名 (15歳以下は246名、全体の75.5%) が本研究対象として組み込まれた。165名がhigh-dose群、161名がstandard dose群に、無作為に振り分けられた。

全患者のうち、260名は、インフルエンザA型 (133名 (40.8%) はA/H3N2、72名 (22.1%) はA/H1N1-pdm09、38名 (11.7%) はseasonal A/H1N1、17名 (5.2%) はA/H5N1) であり、53名はB型であった。

発症後5日目のウイルスRNA消失率では、high-dose群で72.3%、standard dose群で68.2%であり有意差はなかった。2群間において病期期間において有意差はなく、さらに、致死率及び酸素使用期間、集中治療期間及び人工呼吸器使用期間においても、2群間では差がなかった。以上より、RCT DBによる、high-dose群、standard dose群での介入研究では、high dose治療における臨床的、基礎的な有効性を見出すことはできなかった。

「oseltamivir」 「longer」 で検索された71文献について評価した結果、RCT DBの文献の可能性があるものは、1文献も確認されなかった。

<参考文献>

1. Flannery AH, et al. Oseltamivir Dosing in Critically Ill Patients With Severe Influenza. *Ann Pharmacother* 2014
2. Noel ZR, et al. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. *J Intensive Care Med* 2016
3. Welch SC, et al. High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2015
4. Lee N, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infection. *Clin Infect Dis* 2015
5. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2013.

(2) 季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

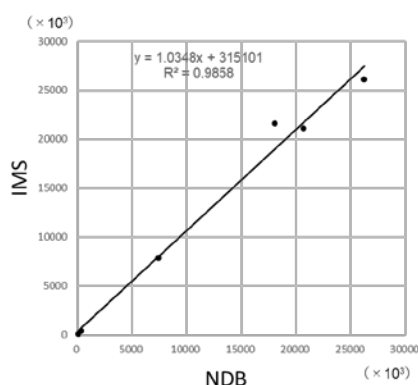
①販売量データとNDBオープンデータとの比較

2015年4月～2016年3月にかけて販売量データ(IMS)と処方量データ(NDB)は、表6・図3のとおりで、IMSとNDBは正の相関関係を認めた。薬剤別では、タミフルカプセル75において最も相違を認めた。次いで、ラピアクタでの相違が大きかった。

表6 抗インフルエンザ薬の販売量と処方量

| 医薬品名 | 薬価(円) | 販売量(IMS) | 処方量(NDB) | 卸売に占めるレセプト請求の割合 |
|---------------------|--------|------------|------------|-----------------|
| タミフルカプセル75 | 317.9 | 21,644,160 | 18,029,213 | 83.3% |
| タミフルドライシロップ3% | 244 | 21,103,590 | 20,654,350 | 97.9% |
| リレンザ5mg | 173.5 | 26,112,700 | 26,211,079 | 100.4% |
| イナビル吸入粉末剤20mg | 2139.9 | 7,850,698 | 7,434,940 | 94.7% |
| ラピアクタ点滴静注液バッグ300mg | 6216 | 378,693 | 345,327 | 91.2% |
| ラピアクタ点滴静注液バイアル150mg | 3338 | 68,770 | 58,766 | 85.5% |

図3



②NDBオープンデータ(処方量)を用いた患者数の推計

2015年4月～2016年3月にかけての抗インフルエンザウイルス薬の使用患者数について、添付文章を参考に計算した患者数は、771万人と推計された(表7)。薬剤別では、タミフル(45.5%)、イナビル(37.1%)、リレンザ(12.6%)、ラピアクタ(4.8%)の順に使用量が多かった。タミフル全体に占めるカプセルの割合は52.7%とおよ半数であったものの、入院患者に限ってみるとカプセルの割合が高値であった。入院/外来の比較では、全体の99%以上が外来での使用であった。入院での使用の中では、ラピアクタが最も多かった。一方、ラピアクタ全体でみた場合、入院での使用は、9.17%であり、91%の症例は外来で使用されていることが分かった。

表7 処方量から推計した薬剤別患者数

| | 外来 | 入院 (薬剤別入院での 使用割合, %) | 合計 (全体に占める 各薬剤の使用割合, %) |
|---------|-----------|----------------------------|-------------------------------|
| タミフル | 3,485,281 | 24,065 (0.69%) | 3,509,345 (45.5%) |
| カプセル | 1,830,929 | 21,851 | 1,852,780 |
| ドライシロップ | 1,654,351 | 2,243 | 1,656,565 |
| リレンザ | 972,093 | 818 (0.08%) | 972,911 (12.6%) |
| イナビル | 2,858,481 | 2,243 (0.08%) | 2,860,723 (37.1%) |
| ラピアクタ | 336,741 | 34,003 (9.17%) | 370,744 (4.8%) |
| 合計 | 7,652,595 | 61,129 (0.79%) | 7,713,724 |

年齢階級別の患者数については、絶対数(図4)人口あたりの罹患割合(図5)ともに、0-14歳の小児で高率であった。20歳以上については、40-44歳群をピークとした山型の傾向を示した。また男女差はみられなかった。

図4

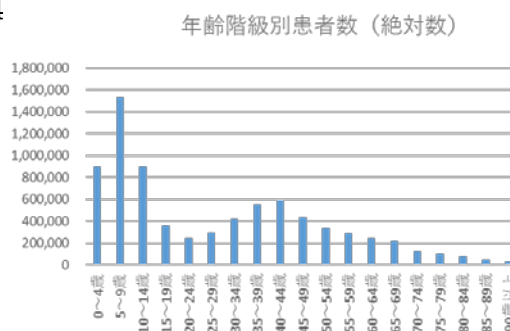
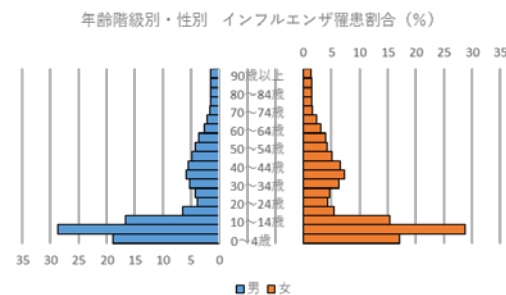


図5

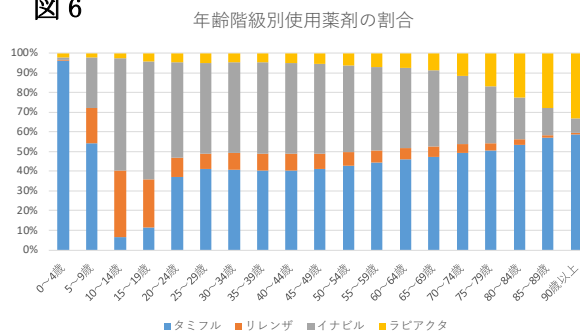


年齢階級別の使用薬剤の割合については、0-4歳については95%以上がタミフル。5-9歳については、タミフルがおよそ半数、リレンザ/イナビルでおよそ半数。10-19歳については、タミフルが6.7%，11.4%程度まで低下し、大半がリレンザ、イナビル。20歳以上については、年齢が上がるごとに徐々にタミフルとラピアクタが増加、吸入薬であるイナビル/リレンザが減少傾向を示した（図6）。

③NDBオープンデータ（処方量）からの推計患者数と処方患者人数（レセプト件数）との比較

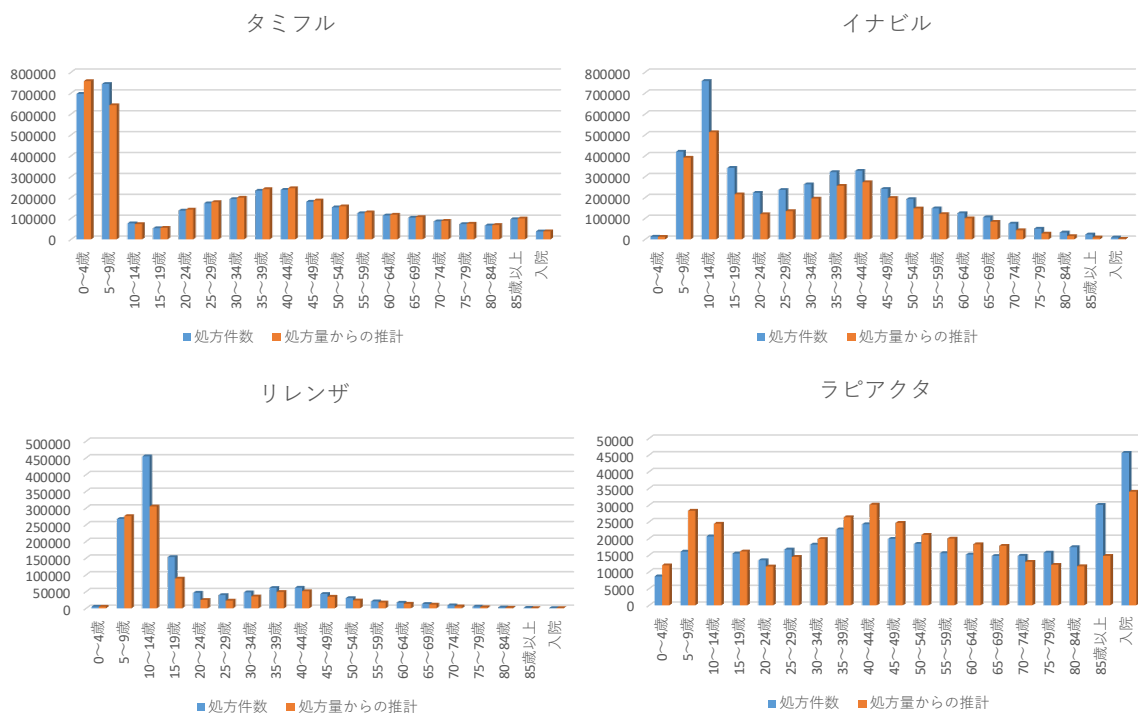
2014年4月～2015年3月にかけてNDB集計表データによる処方患者数（レセプト件数）と第1回NDBオープンデータ（処方量）からの推計患者数との比較では、年齢階級別の推計値は類似する傾向を示したが、10～14歳のイナビル・リレ

図6



ンザでは、処方量からの推計では過小評価する（添付文書通りに処方されていない）可能性が示唆された。また、ラピアクタは、2剤型あり、処方量から処方患者数の推計が難しいことがわかった（採用品に依存する上、腎機能にて減量がある一方、倍量投与もあるため）（図7）。

図7



D. 考察

(1) 抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

新型インフルエンザの発生を予測することは不可能であり、2009年に発生したパンデミックの亜型、重症度、薬剤の治療効果等を正確に予測した文献はない。いつ、どの亜型ウイルスが新型インフルエンザとなるかの予想はできない上、将来起こる可能性のある新型インフルエンザの亜型を推測して人に感染させ、その感染者を対象とした治験を行う事も事実上不可

能である。そのため、本研究では、新型インフルエンザを対象とした研究の代用として季節性インフルエンザによる重症化患者を対象とした抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性を調査した。

現在、インフルエンザ患者への特異的治療薬としては、日本国内では、タミフル®、リレンザ®、イナビル®、ラピアクタ®の4種類の抗インフルエンザウイルス薬が使用されている。4種類ともすべてインフルエンザウイルスの表面に存在する糖タンパクであるノイラミニダーゼ

を阻害することにより、抗ウイルス効果を発揮する。

昨年度、本研究班では、「季節性インフルエンザ感染により重症化した患者へのラピアクタ®治療 (RCT, DB) の倍量・倍期間での有効性」の解析評価を行ったが、ラピアクタ®の倍量倍期間治療を推奨する根拠を確認することはできなかった。

今回、本研究班では、新型インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性の評価の代替として、季節性インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の効果を文献学的な検討を行った。医中誌を使用した和文の文献検索の結果は、4つの文献が確認されたが、本研究内容に合致する文献、もしくは本研究内容に沿う研究を行っている文献は確認できなかった。また、英文の文献検索では、PubMedを使用し和文同様各種key wordsにて検索を行った結果、644の文献が確認された。そのうち、5つの文献が、RCT DBの候補として挙げられたが、最終的には、South East Asia Infectious Diseases Clinical Research Networkが報告した文献が、本研究内容に合致したものであった。結論として、タミフル®の倍量倍期間治療の有効性は証明されなかった。また、完全なRCT DBではないものの臨床研究として、high-dose群とstandard dose群でそれぞれの臨床的及び基礎的な有効性のoutcomesを評価した論文もあったが、それでも、同様にhigh-dose群での有効性は証明されなかった。以上より、本研究のliterature review (2017年4月時点) では、重症季節性インフルエンザ患者に対するタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性は確認できなかった。

(2) 季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

抗インフルエンザウイルス薬の販売量データとNDBオープンデータとの比較では、薬剤別では、タミフルにおいて、最も相違があった。これは、販売・使用されたが、予防投与や高齢者施設での使用など、レセプト請求されていない分について、NDBが過小評価している可能性が考えられた。一方で、点滴静注薬であるラピアクタにおいても相違が大きかった。ラピアクタは、予防投与される可能性は乏しいため、破棄など使用されなかった分について、販売量データが過大評価している可能性が考えられた。

次いで、NDBオープンデータ (処方量) から患者数の推計を行った。販売量データにおいては、誰に使用したかが不明であるため、年齢階級別の患者数の推計ができないが、NDBはレセプトデータを用いているため、年齢階級ごとの使用量を出せる点が利点である。今回用いた2014年4月～2015年3月 (第1回NDBオープンデータ)、2015年4月～2016年3月 (第2回オープンデータ) においては、抗インフルエンザウイルス薬は、すべて先発品で、公開データに含まれているた

め、オープンデータを用いても図4～図6のような年齢階級別の患者数・使用薬剤の推計が可能であった。

一方、販売用データ、NDBオープンデータのいずれも処方された薬剤件数であり、患者数はあくまで推計となる。そこで、NDB集計表データを用いた処方患者数データとの比較を行った。図7で示すとおり、処方量からの患者数の推計と処方件数は概ね合致する傾向はみられたものの、年齢階級や剤型により差も見られることが分かった。

NDBオープンデータでは、0～4歳、5～9歳など5歳刻みでデータが提示されているため、0～4歳など、年齢ごとに体重が大きく異なり、体重別に処方量が異なる小児における推計には限界がある。また、イナビル、リレンザなど吸入薬については、添付文書にて処方量は明確であるが、処方量からの推計では過小評価する傾向が見られており、添付文書どおりに処方されていない状況がうかがわれた。また、ラピアクタについては、150mg/15mlバイアルは、本来1処方あたり2本として計算すべきところを、今回の検討では、300mg/60ml, 150mg/15mlとも1処方あたり1本使用で計算した。この影響のほか、重症の場合は1回600mgまで、また連日反復投与可能とされていることや、腎機能低下例では減量も必要であることなど、処方本数からの患者推計は困難であることが分かった。

パンデミック対策として抗インフルエンザウイルス薬の備蓄量を検討する際、被害想定として罹患患者数がまず推計されるが、一方で、薬の備蓄を検討するには、薬剤ごとの備蓄量 (本数) が必要となる。また季節性インフルエンザ、新型インフルエンザとも流行期においては、発生動向調査から得られる患者数のほか、抗インフルエンザウイルス薬の使用量として、販売量、レセプト請求量など様々なデータソースが使用可能となるが、得られる情報や得られる時期は異なる (NDBはタイムリーに入手できない等)。これら、患者数 (人数) のデータと処方量 (薬の本数) のデータとの相関性をみた本研究は、パンデミック対策を検討していく上での一手法として参考になるデータと思われる。

E. 結論

抗インフルエンザウイルス薬の調査に関しては、新型インフルエンザ患者を季節性インフルエンザ患者に置き換え、また、抗インフルエンザウイルス薬をタミフル®として、現在までに報告されている和文・英文の文献検索を行い、計600以上の文献をもとに調査研究を行った。結果、タミフル®による倍量・倍期間治療は無効との文献は存在したものの、有効性を確認できる文献は確認できず、2017年4月の調査時点において、重症インフルエンザ患者へのタミフル®の倍量・倍期間治療の有効性の証拠は現在までのところないと結論付けら

れた。本検討結果については、平成29年5月29日開催の第9回新型インフルエンザ対策に関する小委員会において報告した（別添資料参照）。

抗インフルエンザの販売量・処方量との関係性、また処方量（レセプト請求量）と処方人数との関係性について検討を行った。販売量データは比較的迅速に入手可能であるが、誰に使用したかわからない点が欠点である。同じく処方量データではあるが、公開されているレセプトデータ（NDBオープンデータ）を用いることで、患者数の推計が可能であることが示された。また、販売量とレセプト請求量との間には薬剤により差異があることが分かったため、予防投与量などの推計を行う上でも、2つのデータベースの差異の検討は有用と考えられた。また、NDBを用いて、処方量と処方患者数との推計も行った。剤型や年齢階級により差異がみられる場合はあるも

のの、添付文書の用量を参考に、処方量から処方患者数の推計を行うことは概ね可能と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働省科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

○ 平成28年度

「感染症発生時の公衆衛生対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究」(研究代表者:谷口清州)

分担研究「新型インフルエンザに対する公衆衛生対策・感染対策に関する検討」
(研究分担者:田辺正樹、研究協力者:西村秀一、田村大輔)

○ 平成29年度

「新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスクマネージメントに資する感染症のリスク評価及び公衆衛生的対策の強化に関する研究」(研究代表者:谷口清州)

分担研究「新型インフルエンザに対する抗ウイルス薬備蓄に関する系統的評価のエビデンスの検討」(研究分担者:田辺正樹、研究協力者:西村秀一、田村大輔)

(出典)第9回新型インフルエンザ対策に関する小委員会(平成29年5月29日)
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000189943.html>

【背景】抗インフルエンザウイルス薬の備蓄量算出にあたり、重症患者に対する倍量・倍期間投与のエビデンスの整理が必要

- ・平成17年度から、国は新型インフルエンザ対策として抗インフルエンザウイルス薬(タミフル®)の備蓄を国民の23%(2500万人分)を目標に開始した。
- ・平成20年度、備蓄目標量を国民の45%に引き上げ、タミフル®に耐性化したウイルス流行に備え、備蓄薬の一部にリレンザ®を導入した。
- ・平成27年4月の厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会において、備蓄薬の多様性の議論が行なわれ、タミフルDS(ドライシロップ)®、ラピアクタ®、イナビル®の備蓄についての検討が行なわれた。
- ・同委員会において、備蓄目標量の検討も行なわれた。現在の45%の試算根拠は以下のようになっている。

①患者の治療(国民の25%が罹患:3200万人分)

このうち1割程度(250万人)が重症化し、倍量・倍期間投与を行う(750万人分)。

②予防投与(十分な感染防止策を行わずに患者に濃厚接触した医療従事者等:300万人分)

③季節性インフルエンザウイルスの同時流行による患者の治療(1270万人分)

⇒ しかしながら、重症患者に対する抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関して、エビデンスが整理されていない。

【方法】文献検索を行ない、エビデンス(二重盲検ランダム化比較試験)の有無を検証する

- ・新型インフルエンザの重症患者の代替として、季節性インフルエンザの重症患者とした。
- ・重症患者に用いられる可能性が高い抗インフルエンザウイルス薬(ラピアクタ® および タミフル®)について、添付文書の確認、及び、「high dose」、「longer」、「treatment」、「severe influenza」の検索単語を用いた英文、並びに、「倍量」「倍期間」の検索単語を用いた和文の文献検索を行なった。

【結果1】オセルタミビル（タミフル®）の倍量・倍期間投与に関する文献

<添付文書>

- ・添付文書では、通常、成人には、オセルタミビル1回75mgを1日2回、5日間経口投与とされており、倍量・倍期間投与については記載されていない。
- ・また、健康成人男性28名を対象に、37.5mg、75mg、150mg、300mgを単回経口投与したとき、薬物動態パラメーターは用量比例的に増加することが示されている。

<和文献>

- ・検索単語「オセルタミビル（タミフル®）」に「倍量」「倍期間」を掛け合わせた検索にて4文献が確認されたが、倍量・倍期間での治療法に関してランダム化比較試験(Randomized-Control Trial; RCT)、二重盲検(Double-Blind; DB)をベースとした介入研究はなかった。

<英文献>

- ・「oseltamivir」を基本検索単語として、「high dose」との掛け合わせにて110文献、「longer」との掛け合わせにて71文献、「treatment」「severe influenza」との掛け合わせにて463文献確認された。
- ・「high dose」との掛け合わせ110文献中、RCT、DBの文献の可能性のあるものが4文献確認された。
- ・「longer」との掛け合わせ71文献中、RCT、DBの文献の可能性のあるものは確認されなかった。
- ・「treatment」「severe influenza」との掛け合わせ463文献中、RCT、DBの文献の可能性のあるものが3文献確認されたが、うち2件は、「high dose」で検索されたものと同じであった。

⇒ 検索された計5文献の精査を行なった。RCT、DBで行なわれた介入研究は1件のみ（文献1）であった。それ以外は1件はliterature review（文献2）、retrospective cohort study（文献3・4）、prospective study（ただし一部はrandomized controlledされていない：文献5）であった。

2

【文献1】重症インフルエンザ患者を対象としたオセルタミビル高用量又は標準用量を比較した二重盲検ランダム化比較試験

- ・インドネシア、シンガポール、タイの13病院が参加した多施設共同研究。
- ・対象患者は、重症インフルエンザ感染症にて入院した1歳以上の患者。
- ・介入方法は、オセルタミビル高用量（150mg 1日2回（小児であれば、成人のhigh doseと同等の換算量））と、標準用量（75mg 1日2回（小児であれば、成人のstandard doseと同等の換算量））の2群での比較検討。
- ・総計326名（15歳以下は246名、全体の75.5%）で、高用量群（165名）、標準用量群（161名）に無作為に振り分けした。
- ・発症後5日目のウイルスRNA消失率は、高用量群で72.3%、標準用量群で68.2%であり、有意差はなく、致命率及び酸素使用期間、集中治療期間、人工呼吸器使用期間においても、2群間で有意差は認めなかった。

⇒ 二重盲検ランダム化比較試験による、高用量群、標準用量群での介入研究では、高用量の治療による有用性は見出されなかった。

South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. BMJ. 2013, 346:f3039.

【文献2】 オセルタミビル高用量又は標準用量治療をliterature reviewで評価。

- ・重症インフルエンザ患者に対するオセルタミビル高用量と標準用量のliterature reviewで評価。
- ・19歳以上の成人感染者を研究対象とした文献を抽出。
- ・結果は、臨床的なアウトカムに違いは認められなかった。

Flannery AH, et. al. Oseltamivir Dosing in Critically Ill Patients With Severe Influenza. Ann Pharmacother. 2014 48(8):1011-1018.

【文献3】 ICU入室患者を対象としたオセルタミビル高用量又は標準用量による治療の臨床的アウトカム評価

- ・ICUに入室した57名を対象としたretrospective cohort study。
- ・臨床症状を中心とした重症度を統計処理しオセルタミビル高用量治療と標準用量治療を選択。
- ・臨床的なアウトカムに違いは認められなかった。

Noel ZR, et. al. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. J Intensive Care Med. 2016 in press

【文献4】 オセルタミビル高用量又は標準用量による治療の臨床的アウトカム評価

- ・オセルタミビル高用量 (N=77) と標準用量 (N=46) により治療された患者123名を対象としたretrospective cohort study。
- ・評価項目として、第一にICU非入院期間、第二に、臓器障害評価、非人工呼吸器期間、発症28日以内の死亡割合とした。
- ・結果、第一評価項目、第二評価項目ともオセルタミビル高用量による治療による有効性は認められなかった。

Welch SC, et. al. High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients. Intensive Care Med. 2015 41(7):1365-6.

【文献5】 成人のインフルエンザ入院患者を対象としたオセルタミビル高用量と標準用量による治療の前向き介入研究

- ・インフルエンザで入院した18歳以上の患者を対象とした前向き介入研究。
- ・オセルタミビル高用量 (N=41) と標準用量 (N=114) に分け、ウイルス学的及び臨床的な有効性を検証した (一部の患者はランダム化されていない)。
- ・結果、インフルエンザB型では、患者のウイルス消失時期は高用量群で早かったが、インフルエンザA型では変わりがなかった。臨床的なアウトカムには、両群間に有意な差は認められなかった。

Lee N, et. al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. Clin Infect Dis. 2013, 57(11):1511-9.

4

【結果2】 ペラミビル (ラピアクタ®) の倍量・倍期間投与に関する文献

<添付文書>

添付文書では、以下のように記載されている。

- ・成人に対して、通常ペラミビル300mgを単回点滴静脈注射する。
- ・合併症により重症化するおそれのある患者には、1日1回600mgを単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。

<和文献>

- ・検索単語「ペラミビル (ラピアクタ®)」で検索し、457文献確認されたが、倍量・倍期間での治療法に関してランダム化(Randomized Control Trial; RCT)や二重盲検(Double Blind; DB)での介入研究はなかった。

<英文献>

- ・検索単語「peramivir」に「high dose」「longer」「treatment」「severe influenza」を掛け合わせた検索にて15文献確認された。
- ・精査の結果、RCT、DBにて、季節性インフルエンザ重症患者に対する倍量・倍期間での治療に関する介入研究は確認できなかったが、重症患者ではないものの、季節性インフルエンザにおける倍量・倍期間の有効性を評価した文献が2つ確認できた。

【文献6】 ペラミビル300mg、600mg治療群とオセルタミビルとの比較 (PhaseⅢ試験データ)

- ・日本、韓国、台湾における多施設共同試験
- ・1091名の季節性インフルエンザ患者を対象とし、ペラミビル300mg単回治療群が364名、600mg単回治療群が362名、比較対象のオセルタミビル治療群が365名。
- ・タミフルの投与群と比較して、インフルエンザ主要症状持続期間について、有意差は認められなかった (⇒ペラミビル300mgとオセルタミビル、ペラミビル600mgとオセルタミビル、それぞれの間での非劣性の検証)。
- ・オセルタミビル治療群に比し、ペラミビル600mgでも重篤な有害事象の出現は確認されなかった (⇒有害事象出現頻度は変わりなし)。

(※) 重症患者を対象としたものではないことに注意が必要。
Kohno S, et. al. PhaseⅢ randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. Antimicrob Agents Chemother. 2011, 55(11):5267-76.

【文献7】 基礎疾患を有するhigh risk群を対象としたペラミビルの倍量・倍期間投与

- ・日本国内の多施設共同試験
- ・37名の季節性インフルエンザ患者を対象とし、ペラミビル300mg治療群が18名、600mg治療群が19名で、投与回数は単回から5日間の連続投与。
- ・インフルエンザの主要症状は、600mg治療群が有意に短かった。(注:統計的記述に90%信頼区間を使用。)
- ・全ペラミビル治療者の73.8%に有害事象が発生したが、速やかに改善した。
- ・連日投与した場合であっても、血液中薬物濃度は、蓄積傾向は見られなかった。

(※) 重症患者を対象としたものではないことに注意が必要。
Kohno S, et. al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. Antimicrob Agents Chemother. 2011, 55(6):2803-12.

5

分担研究報告書

新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスクマネージメントに資する感染症のリスク評価及び公衆衛生的対策の強化に関する研究

研究分担者 松井 珠乃 国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者 高橋 琢理 同上
松井 佑亮 国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース

現行のインフルエンザ入院サーベイランスシステムが、1. インフルエンザ重症例の、年齢群別のトレンドを記述するための、正確かつ十分な情報を収集できているか、また、2. インフルエンザ重症例の入院治療に伴う、医療資源の使用状況を把握するための、正確かつ十分な情報を収集できているかを評価することを目的として研究を実施した。検討の結果、重症例のトレンドを記述するためには、院内感染等、真のインフルエンザ重症例以外の報告例の除外について検討することが必要であると提言した。

A. 研究目的

2009年の新型インフルエンザ(A/H1N1)発生後、インフルエンザによる重症者の動向を把握するために応急的に「重症サーベイランス」を実施し、インフルエンザ患者の急性脳症の発症、人工呼吸器や集中治療室の利用等について情報収集を行い、インフルエンザの健康に与える影響に関して、情報提供をし、行政における具体的な対策に生かされてきた。しかし、全医療機関から情報を収集することの困難さや、報告を行う医療機関及び情報収集を行う都道府県への大きな負担が課題として挙げられた。

この重症サーベイランスの成果と課題をふまえて、恒久的に「入院」という指標で、インフルエンザによる重症化リスクの程度を、把握することを目的にして、また、医療機関と自治体の負担を軽減することをめざし、2011年9月5日から「入院サーベイランス」が実施されている。

現行のサーベイランスシステムが、1. インフルエンザ重症例の、年齢群別のトレンドを記述するための、正確かつ十分な情報を収集できているか、また、2. インフルエンザ重症例の入院治療に伴う、医療資源の使用状況を把握するための、正確かつ十分な情報を収集できているかを評価することを目的として米国CDCのサーベイランスシステム評

価のガイドラインに従って研究を実施した。

B. 研究方法

1. インフルエンザ重症例の、年齢群別のトレンドを記述するための、正確かつ十分な情報を収集できているか

1 - 1. サーベイランスシステム評価の方法

実体として、真の重症例以外の症例が混在していることを勘案し、以下の attributes を用いて評価した。

Data quality : 十分な情報が漏れなく収集できているか。

Representativeness : 報告が一部の地域や時期に偏っていないかどうか。

Predictive Value Positive : 真の重症例が報告されているかどうか。

Usefulness : 本サーベイランスシステムは目的に合っているか。

1 - 2. 情報源

告症例の解析 (2011 年疫学週第 38 週 ~ 2017 年疫学週第 4 週) インタビュー (国立感染症研究所感染症疫学センター職員、川崎市健康安全研究所職員、茨城県竜ヶ崎保健所職員、A 病院職員、B 病院職員、C 病院職員) インフルエンザ定点サーベイランス (推計受診者数を含む。2011 年疫学週第 44 週 ~ 2016 年疫学週第 35 週)

急性脳炎サーベイランス（2013 年疫学週第 36 週～2014 年疫学週第 35 週）の解析

2. インフルエンザの入院治療に伴う、医療資源の使用状況を把握するための、正確かつ十分な情報を収集できているか

2 - 1 .サーベイランスシステム評価の方法

以下の attributes を用いて評価した。

Data quality : 十分な情報が漏れなく収集できているか。

Representativeness : 報告が一部の人や時期に偏っていないかどうか。

Usefulness : 本サーベイランスシステムは目的に適合しているか。

2 - 2 .情報源

告症例の解析（2011 年疫学週第 38 週～2017 年疫学週第 4 週） インタビュー（国立感染症研究所感染症疫学センター職員、川崎市健康安全研究所職員、茨城県竜ヶ崎保健所職員、A 病院職員） 国立病院機構レプト/DPC データ（2012 年疫学週第 15 週～2015 年疫学週第 13 週）の解析

C . 研究結果

1. インフルエンザ重症例の、年齢群別のトレンドを記述するための、正確かつ十分な情報を収集できているか

Data quality

2012 年疫学週第 36 週～2016 年疫学週第 35 週の期間の届出票の数について調査した。本サーベイランスでは、通年実施で、週に 1 回の報告とされており、症例の発生しなかった週にも、ゼロ報告として届出票を提出することとなっている。2012/2013 シーズンでは、465 医療機関から、計 23,682 件 (97.9%)、2013/2014 シーズンでは、464 医療機関から、計 23,829 件 (98.7%)、2014/2015 シーズンでは、472 医療機関から、計 23,933 件 (97.5%)、そして、2015/2016 シーズンでは、474 医療機関から、計 24,616 件 (98.0%) が提出されていた。また、同期間で、ゼロ報告と症例報告を重複して提出した医療機関は、認めなかった。入力データの欠損については、2011 年疫学週第 38 週～2017 年疫学週第 4 週の期間について調査した。入力が必要となっている、年齢、性別、医療対応については、同期間の 62,756 例について、データの欠損は認めな

った。また、医療対応について、“医療対応を実施（ICU 入室、人工呼吸器装着、頭部 CT、頭部 MRI、脳波）”したことを示す項目と、“医療対応なし（いずれにも該当せず）”の項目に誤って、ダブルチェックをつけたものは認めなかった。

Representativeness

地理的な代表性を評価するために、2012 年疫学週第 1 週～第 52 週の都道府県別の報告数と、インフルエンザ定点サーベイランスの定点医療機関あたりの報告数を比較した（図 1）。八地方区分毎にランダムに一カ所の地域を選択した（但し、九州地方は、九州圏から一カ所と沖縄県を選択）。各地域（北海道、山形県、茨城県、静岡県、和歌山県、広島県、徳島県、熊本県、沖縄県）における報告数の推移を見ると、ほぼ同様の推移を示した。

また、“時”の代表性を評価するために、2011 年疫学週第 44 週～2016 年疫学週第 35 週の報告数と、インフルエンザ定点サーベイランスの報告数から算出した推計受診患者数を比較した（図 2）。時系列の報告数の推移を見ると、ほぼ同様の推移を示した。

最後に、“人”の代表性を評価するために、2013/2014 シーズンの報告例における年齢分布と、急性脳炎サーベイランスの報告例のうち、原因としてインフルエンザの記載があったものの年齢分布を比較した（図 3）。急性脳炎サーベイランスの年齢分布に比較して、本サーベイランスの年齢分布では、60 歳以上の報告例の割合が高かった。しかしながら、急性脳炎サーベイランス自体の“人（年齢）”の代表性については、不明であることから、本サーベイランスの人の代表性についての評価は困難であると考えられた。

Predictive Value Positive

本サーベイランスの届出票によると、記載上の留意点として、院内感染を含む入院患者を報告するとしている。インフルエンザの真の重症例以外の症例が、報告されている可能性があることから、インフルエンザが原因で入院した真の重症例を分子データ、サーベイランスで報告された報告数を分母データとして、PVP (Predictive Value

Positive)を算出した。インフルエンザが原因で入院した真の重症例については、各病院の ICT (Infection Control Team)に個別に依頼し、データを収集した。B 病院(大阪府、958 床)では、2012/2103 シーズン:81.9% (68/83*100)、2013/2014 シーズン:78.0% (71/91*100)、2014/2015 シーズン:90.5% (95/105*100)、2015/2016 シーズン:84.0% (121/144*100)であった。A 病院(茨城県、414 床)では、2014/2015 シーズン:50.0% (22/44*100)、2015/2016 シーズン:60.0% (24/40*100)、2016/2017 シーズン(2017 年は疫学週第 17 週まで):45.5% (30/66*100)であった。C 病院(兵庫県、730 床)では、2016/2017 シーズン(2017 年は疫学週第 13 週まで):56.7% (102/180*100)であった。3 つの医療機関とも、PVP は低く、真の重症例以外の症例が報告されている可能性があると考えられた。そこで、A 病院について、更に、インフルエンザによる院内感染の症例の数、インフルエンザ以外の原因で入院したが、その際にインフルエンザを合併していた症例の数について、追加で調査を実施した。同医療機関では、2015/2016 シーズンの、インフルエンザが原因で入院した真の重症例:24 例、インフルエンザによる院内感染の症例:9 例、インフルエンザの合併症例:8 例(計 41 例)、2016/2017 シーズン(2017 年は疫学週第 13 週まで)では、インフルエンザが原因で入院した真の重症例:30 例、インフルエンザによる院内感染の症例:29 例、インフルエンザの合併症例:8 例であった(計 67 例)。

Usefulness

基幹定点医療機関におけるインフルエンザに罹患した入院患者のトレンド及び、入院時の医療対応についての記述は出来る。しかし、報告例には、インフルエンザ重症例以外の症例が含まれている。

2.インフルエンザの入院治療に伴う、医療資源の使用状況を把握するための、正確かつ十分な情報を収集できているか

Data quality

報告のコンプライートネスの高さについては、前述したとおりである。

Representativeness

時の代表性を評価するために、2012 年疫学週第 15 週~2015 年疫学週第 13 週の人工呼吸器使用例の報告数と、国立病院機構の入院患者のうちインフルエンザ診断例で人工呼吸器を使用した症例について比較した(図 4)。時系列の報告数の推移を見ると、ほぼ同様の推移を示した。

また、“人”の代表性を評価するために、2012/2013 シーズンの人工呼吸器使用例における年齢分布と、国立病院機構のインフルエンザ診断例で人工呼吸器を使用した症例の年齢分布を比較した(図 5)。年齢分布については、ほぼ同様の割合であることが分かった。医療機器使用例や ICU 入室例の地理的な代表性については、前述したサーベイランス全体の評価と同様に保たれているものと考えた。

Usefulness

医療資源の利用期間の情報が無い。

D. 考察

1.インフルエンザ重症例の、年齢群別のトレンドを記述するための、正確かつ十分な情報を収集できているか

Data quality

高い提出率については、ゼロ報告を含め、基幹定点医療機関が報告義務をよく理解して報告がなされていることや、その他の基幹定点届出疾患の一部として届けられていることが、理由として考えられた。報告のコンプライートネスの高さについては、必須項目の入力漏れや入力内容の論理的矛盾がある場合、保健所が登録を実行するタイミングで、システムからエラーメッセージが返されるロジカルチェックが、上手く働いているものと考えられた。

Representativeness

地理的、および“時”の代表性は保たれていると判断した。一方、人の代表性についての評価は困難であると考えられた。

Predictive Value Positive

インフルエンザの真の重症例以外の症例が、半数近くを占めていることが分かった。

Usefulness

インフルエンザ重症例の年齢群別のトレンドを記述することは難しい。

2. インフルエンザの入院治療に伴う、医療資源の使用状況を把握するための、正確かつ十分な情報を収集できているか

Data quality

医療負荷の指標となる、医療機器の使用期間や ICU の入室期間の情報が不足している。

Representativeness

時、場所、人の代表性は保たれていると判断した。

Usefulness

利用期間の情報がとれれば、医療負荷の指標となり得るかもしれない。

E. 結論

上記のサーベイランスシステム評価の結果から、下記を提案する。

・院内感染等、真のインフルエンザ重症例以外の報告例の除外について検討することが望まれる。

・サーベイランスによるデータ収集の目的を明確にする。目的に応じて、収集が必要な項目の追加を検討することが望まれる。(例：医療負荷の指標が目的であるとすれば利用期間情報の項目を追加)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

図 1. 都道府県別の報告数と、インフルエンザ定点サーベイランスの定点医療機関あたりの報告数の推移の比較 (2012 年疫学週第 1 週 ~ 第 52 週、2017 年 6 月 13 日現在)

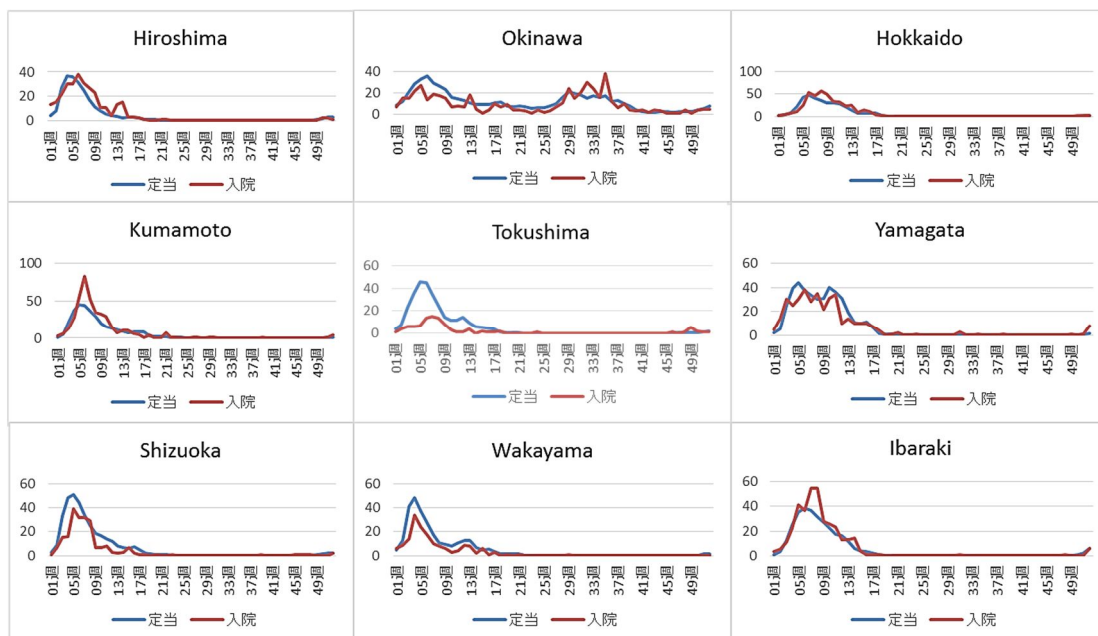


図 2. インフルエンザ入院サーベイランス報告数と、インフルエンザ定点サーベイランスの報告数から算出した推計受診患者数の推移の比較 (2011 年疫学週第 44 週 ~ 2016 年疫学週第 35 週、2017 年 6 月 13 日現在)

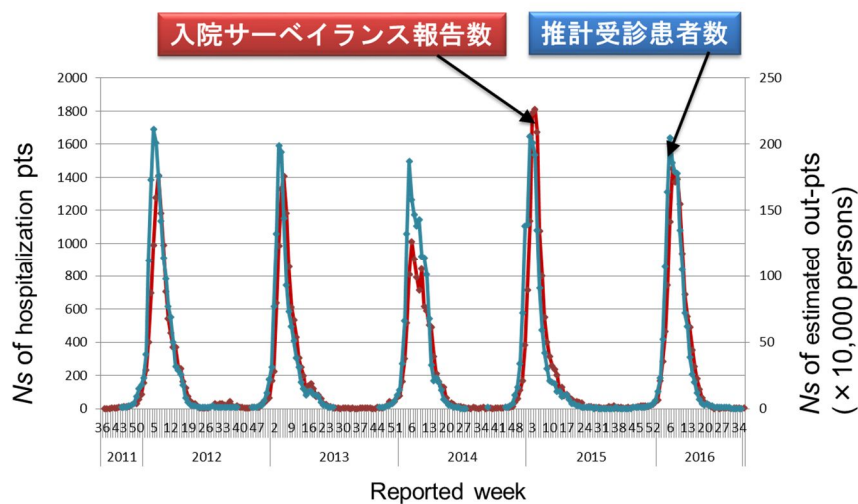


図 3. インフルエンザ入院サーベイランス報告例と、急性脳炎サーベイランスの報告例における年齢分布の比較 (2013/2014 シーズン、2017 年 6 月 13 日現在)

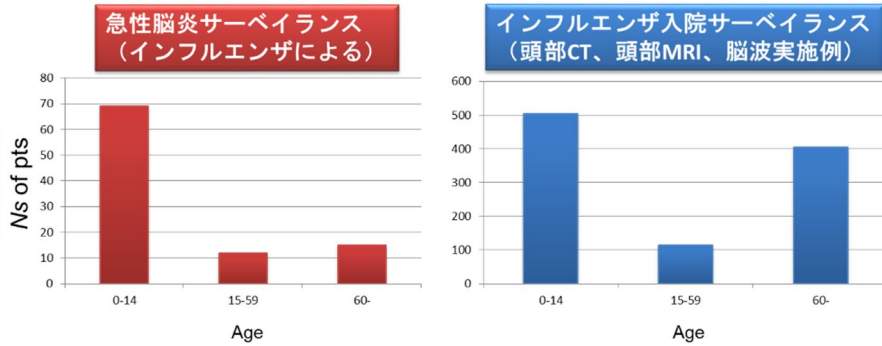


図 4. インフルエンザ入院サーベイランスの人工呼吸器使用例の報告数と、国立病院機構の入院患者のうちインフルエンザ診断例で人工呼吸器を使用した症例数の推移について比較 (2012 年疫学週第 15 週 ~ 2015 年疫学週第 13 週、2017 年 6 月 13 日現在)

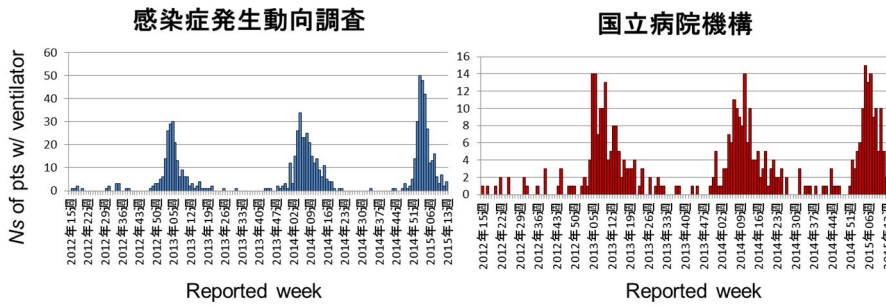
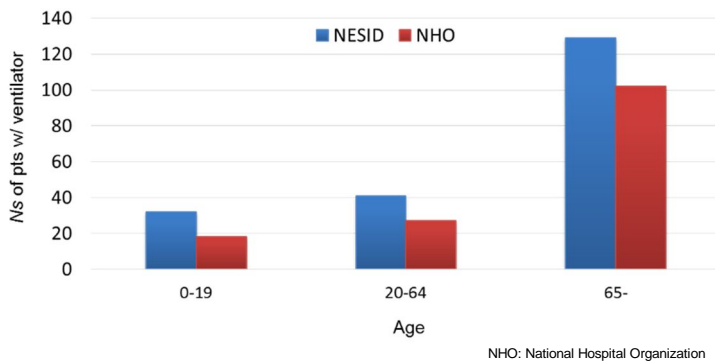


図 5. インフルエンザ入院サーベイランスの人工呼吸器使用例における年齢分布と、国立病院機構のインフルエンザ診断例で人工呼吸器を使用した症例の年齢分布を比較 (2012/2013 シーズン、2017 年 6 月 13 日現在)



厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスクマネジメントに資する
感染症のリスク評価及び公衆衛生的対策の強化に関する研究
分担研究報告書

季節性インフルエンザ及び新型インフルエンザ発生時のリスクアセスメントのための
国立病院機構診療情報集積基盤を使用した電子カルテサーベイランス

研究分担者 谷口 清州 (国立病院機構三重病院臨床研究部長)
研究分担者 堀口 裕正 (国立病院機構本部総合研究センター)

研究要旨

国立病院機構診療情報集積基盤 (National Hospital Organization Clinical Data Archive; NCDA) を用いて季節性インフルエンザによる医療機関への負荷及び重症度を含めた疾患のインパクトをリアルタイムに評価することを目的として、データベース構造を解析し、インフルエンザの重症度評価に必要な電子カルテデータを設定し、抽出方法を決定した。

A. 研究目的

我が国では、新型インフルエンザへの事前準備として、主に A/H5N1 亜型の高病原性を想定した準備が行われていたが、2009年に発生した実際のパンデミックは A/H1N1 亜型で多くは軽症であった。政府の新型インフルエンザ対策の評価は、厚生労働省新型インフルエンザ対策総括委員会において議論されているが、あらかじめ決められたガイドラインに沿って対応され重症度に応じた対応ができなかったこと、新型インフルエンザ発生時のみの入院サーベイランスでは過去の季節性の状況と比較で

まず、重症度がきちんと評価できなかったことなどが挙げられている。世界保健機関 (WHO) においても同様の議論があり、フェーズ分けが単に地理的な伝播だけで規定され、重症度などを評価したもものではなかったこと、その結果、対応が柔軟性に欠けたことが取り上げられている。

これらに基づき、WHO は Pandemic Guidance を改訂したが、改訂の基本方針は Risk assessment に基づく Risk management である。日本政府も WHO ガイドラインを踏襲し、発生時にリスクアセスメントを行って、病原性・感染力に応じて柔軟な対策をとる

ことが国の行動計画にも明確に記載されている。WHO は新型インフルエンザ出現時にリスクアセスメントのための3つのコンポーネント (Transmissibility; 感染性、Seriousness of clinical illness; 臨床症状の重症度、Impact on the health care sector; ヘルスセクターへのインパクト)を提唱している。

しかしながら、現状では日本にはリスクアセスメントを前提としたサーベイランス/情報収集体制はなく、事前に準備しておくことが緊喫の課題である。現在、インフルエンザの重症度を評価する目的にて、インフルエンザ入院サーベイランスが行われているが、これには分母情報がないため、流行が大きければ入院例は増加するが、重症度の評価には結びつかない。一方では、サーベイランスというのは、臨床現場からの報告に端を発し、それが地域単位でまとめられたのち、中央に集約され、解析・評価・還元されて対策に活かされる。臨床現場からの正確で迅速な報告が最も重要であるが、新型インフルエンザ発生時、あるいは季節性インフルエンザであっても流行極期には臨床現場は非常に多忙であり、その報告の負担も考慮する必要がある。

近年臨床現場での電子カルテの導入は一般化しており、すべての所見、検査オーダー、処方などはすべて電子カルテを通して行われるため、この時点で入力されたデータをサーベイランスに利用すれば、臨床医はサーベイランスのために新たに作業を行う必要は無く、負担が軽減され、かつ、報告漏れも最小限となることが期待される。これまでも電子カルテを利用したサーベイランスシステムは考えられてきているが、その規格の違いやネットワークにて基本的に個人情報である電子カルテ情報を共有するにはいろいろな困難があり、流行のトレンドを追う以上に十分な情報を集約することは難しか

った。

国立病院機構では本部において、全国の国立病院機構所属病院のDPC・レセプト情報を通常業務として月単位で集約しており、これらは必要な業務的な処理を行った後に、Medical Information Analysis Databank(以下 MIA)として保存されている。これは、1か月に1度報告されるデータであるため、Prospective な解析はできないが、Retrospective に全国の国立病院の受診、入院した症例の情報を解析することができる。また、もともとの目的から、病床稼働率などが算定出来るような構造になっているため、季節性/新型インフルエンザ発生時に、その医療負担を評価できることが期待される。

筆者らのこれまでの研究では、MIA からインフルエンザに関連したデータを抽出してデータ解析を進め、流行状況を初めとして、入院例における酸素療法の頻度、MRI/CT 施行率、入院例における死亡率などの臨床的なインフルエンザの重症度、あるいは総外来患者に占めるインフルエンザ患者の割合、総入院患者に占めるインフルエンザ患者の割合、全病床に占めるインフルエンザ患者の割合など、医療機関へのインパクト(負荷)が評価出来ることを示した。

しかしながら、これらは現状では毎月一回しか利用出来ないデータであり、実際にパンデミックが発生した際には、迅速な評価は出来ない。ところが、現在国立病院機構では、電子カルテネットワークを整備中であり、これは現在までに国立病院機構診療情報集積基盤(National Hospital Organization Clinical Data Archive; NCDA)として利用が可能となっており、一日前のデータが解析できることから、季節性インフルエンザでも、パンデミックインフルエンザでも、リアルタイムに近いサーベイランスが行える可能性がある。

今般の研究では、これまでに MIA で検討してきたインフルエンザの流行状況、重症度、医療機関への負担の評価方法が、新しい電子カルテネットワークである、NCDA にも適応できるかどうかの検討を行い、今後の NCDA を用いた電子カルテサーベイランス実現の可能性を模索した。

B. 研究方法

まず、国立病院機構で整備されている NCDA について、そのデータ構造、含まれるデータの種類、そのフォーマット、そして具体的に電子カルテで入力されたデータが、どのようにデータベースに格納されているかについての調査を行った。

一方では、これまでに MIA はレセプトデータと DPC データからの成り立っているため、全体の流行状況、重症度、医療機関負荷など、流行の全体像としてのインパクトを評価してきたが、NCDA は電子カルテデータベースであり、その構造の違いから、新たに抽出される可能性のある電子カルテデータについての検討を行い、インフルエンザの重症度評価、特に個々の患者における臨床情報により、病態が把握できるデータの抽出について検討した。すなわち、季節性インフルエンザ、および新型インフルエンザの個々の症例のリスクアセスメントのために、どのようなデータを抽出する必要があるかを検討した。電子カルテには、入院時の体温を含めたバイタルサインをはじめ、検査データ、治療薬剤などすべての臨床情報が入力されているが、これらがどこまで利用できるのか、あるいはそれらを利用するためには、どのような抽出条件を用いてデータ抽出を行ったら良いのかなど、診断名、迅速診断キット、熱型表、白血球数から生化学、細菌学的検査に至るまでの一つ一つの項目について検討し、最終的に抽出データ範囲を決定した。これらは次年度からの具体的な解析に備えて、倫理審査を受

けた後、データ利用申請を行った。

(倫理面への配慮)

NCDA は電子カルテデータネットワークから作成されたデータベースであり、基本的に個人情報に含まれておらず、連結も不可能である。

C. 研究結果

多くの国立病院機構で採用されている電子カルテシステムは構造や運用方法は少しずつ異なるため、標準化が必要であるが、これまでに国立病院機構において標準化のための SS-MIX プロジェクトが進行した結果、平成 27 年度までに構築した NCDA データベースは、41 病院が参加、約 50000 床、年間実患者数約 90 万人のデータベースであり、診療日翌日には本部のデータベースに検査値や投薬の情報を含む診療データが届くことになっている。参加施設は現在も増加しつつある。

季節性インフルエンザ、および新型インフルエンザのリスクアセスメントのために、どのようなデータを抽出する必要があるかを整理した(表 1)。公衆衛生的には、大きく 3 つの目的があり、これまでの研究はこれらを中心に行ってきたが、NCDA を利用することによって、新たに個別症例の特徴を評価できる可能性がある。

表 1. 抽出が必要なデータとその目的

| 目的 | データの種類 |
|-----------------|----------------|
| 流行状況(医療機関負荷)の評価 | インフルエンザによる受診者数 |
| | インフルエンザによる入院者数 |
| 重症度を評価できるデータ | 退院時死亡率 |
| | 人工呼吸器使用率 |
| | 酸素療法使用率 |

| | |
|-----------------------|----------------|
| 個別症例の重症度を評価 できるデータ | CT 検査率 |
| | MRI 検査率 |
| | A-DROP、PSI スコア |
| | 一般検査 |
| | 細菌培養 |
| | バイタルサイン |

電子カルテを参照して、実際には電子カルテ上に含まれる多種多様なデータが抽出できることが判明したが、本来の研究班の目的を鑑みて、必要なデータを検討して、結果的に表 2 のように決定した。これらを元に、倫理審査などデータ使用に必要な手続きが終了した。

表 2. 電子カルテデータベースからのデータ抽出について

1) 対象とする病院と疾患

対象病院: SS-MIX2 にて収拾される NCDA に参加する全病院

対象疾患: インフルエンザ

対象疾患の定義

-1: 疑い例 カルテ上、インフルエンザ疑いという病名、あるいはインフルエンザの迅速診断を施行した例

-2: 確定例 カルテ上、インフルエンザという確定診断名のある症例

2) 集計データ抽出(基本的に初年度の 1 病院 1 日 1 行データと同様のフォーマット)

外来における病院への負荷の指標(流行状況の指標)

インフルエンザ疑い例あるいはインフルエンザ迅速診断キット施行例 / 全一般外来受診者数 / 一日

インフルエンザ疑い例あるいはインフルエン

ザ迅速診断キット施行例 / 全時間外・救急受診者数 / 一日

インフルエンザ迅速キット陽性例 / 全インフルエンザ迅速キット施行例(A型、B型別)

インフルエンザ確定診断例あるいは抗インフルエンザウイルス処方例 / 全一般外来受診者数 / 一日

インフルエンザ確定診断例あるいは抗インフルエンザウイルス処方例 / 全時間外・救急受診者数 / 一日

抗インフルエンザウイルス薬処方例数 / 全インフルエンザ迅速診断キット陽性例あるいはインフルエンザ確定診断例

入院における病院への負荷の指標(インフルエンザの重症度の指標)

インフルエンザ確定診断(上記の確定診断病名あるいは抗インフルエンザウイルス処方例)入院数 / 全在院入院患者数 / 一日

インフルエンザ確定診断(上記の確定診断病名あるいは抗インフルエンザウイルス処方例)による新入院患者数 / 全新入院患者数 / 一日

インフルエンザの重症化の指標

酸素療法例数 / 全インフルエンザ確定診断入院数

人工呼吸器療法施行例数 / 全インフルエンザ確定診断入院数

CT/MRI 施行件数 / 全インフルエンザ確定診断入院数

死亡退院数 / 全インフルエンザ確定診断退院数

リスクグループの評価

インフルエンザ入院例、酸素使用例、人工呼吸器例、死亡例における年齢分布

インフルエンザ入院例、酸素使用例、人工呼

吸器例、死亡例における基礎疾患比率(特定疾患指導管理料算定)

3) 個票データ抽出

外来患者

個票抽出の予定無し

入院患者

初年度の1退院患者1行データと同様

抽出データ:年齢、性別、診断名、基礎疾患、合併症、入院日、退院日、インフルエンザ診断日、インフルエンザ迅速診断施行日と結果、抗インフルエンザ薬種類と投与日、抗菌剤種類と投与日、喀痰培養結果(分離菌)、血液培養結果(分離菌)、経皮酸素分圧(入院日)、静脈血二酸化炭素分圧(入院日)

D. 考察

現在の医療機関におけるIT化は非常に進んでおり、すべての診療は電子カルテを通して行われ、結果もすべて電子データとして保存されている状況である。感染症サーベイランスは基本的に診断医師からの届出によって行われているが、届出のデータはすべて電子カルテに含まれているわけであり、診療において入力されたデータは、診療のみではなく、そのままサーベイランスに利用することが可能である。これは、日頃から多忙な臨床医に症例の届出を課すことによってサーベイランスを行うよりも、合理的であることはあきらかである。

診療情報の電子データとしては、基本的に電子カルテに入力された情報がすべてはいっているわけであるが、大きく分けると、あらかじめ決められた方法で入力されているデータ、例えば入院月日、診断名、検査結果といったものと、自由記載のデータ、担当医師や看護師がテキスト入力したものがある。前者はその定義を示すことができれば、抽出も解析・評価、あるいはそれによる分類も可能で

あるが、後者は基本的に文章であり、あらかじめ決められた形式で入力されていないため、あとから解析・評価するのは簡単ではない。また、前者のデータであっても、例えば血液検査における白血球数を知りたいと思っても、それがいつ検査されたものであるかを定義しないと抽出することはできないし、体温を知りたいと思っても、それはある日の最高体温なのか、入院時の体温なのかを指定しないと抽出することはできない。

このような条件下で、流行状況と医療機関への負荷、疾病としてのインパクト、個人へのインパクトとしての疾病の重症度を評価するために必要なデータを特定し、その抽出条件を規定した。昨年までに行ってきた、MIAとは異なり、バイタルサイン、検査データなどを含めてかなり詳細なデータの解析ができるため、臨床症状の特徴などを記述することも期待される。

NCDAはほぼリアルタイムに近い状況で、全電子カルテ情報にアクセスできるデータベースとして、日本で初めてのものである。2017/18シーズンのインフルエンザは、その流行規模は大きく、また流行ウイルスはB型が優位となった。確かに流行規模は大きく、感染症発生動向調査によるインフルエンザ外来受診患者数は、これまでのシーズンよりも大きかったようであるが、実際にはインパクトはどうであったのだろうか、重症例が多かったのだろうか。これらの疑問に関する答えは、これまではシーズンが終わって、データをすべて集約して解析してみないとわからなかったのであるが、今後はほぼリアルタイムに近く、状況を把握することが期待できる。

E. 結論

国立病院機構診療情報集積基盤(National Hospital Organization Clinical Data Archive; NCDA)のデータベースの解析により、季節性イン

フルエンザ/新型インフルエンザの医療機関への
負荷、重症度を評価するための抽出データとそこ
からの指標を決定した。今後前向きにデータを検
討していくことにより、季節性インフルエンザにおけ
る疾病重症度をリアルタイムに把握していくことが
可能となる。

F. 健康危険情報

該当事項無し

G. 研究発表

該当事項無し

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当事項無し

厚生労働科学研究補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

分担研究報告書

新型インフルエンザ対策における動物のインフルエンザ人の健康に対するリスクアセスメントとプレパ
ンデミックワクチンの備蓄に関する研究

研究分担者 中島 一敏 大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科教授

研究協力者 砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター

神谷 元 国立感染症研究所感染症疫学センター

神垣 太郎 東北大学大学院医学研究科微生物学講座

研究要旨

我が国では、2006年以降 A(H5N1) ウイルスのプレパンデミックワクチンの備蓄が開始され、常時 3000 万ドースが維持されている。動物におけるインフルエンザウイルスは刻々と変化しているが、我が国では様々なウイルス株のリスク評価の仕組みは導入されていない。IRAT や TIPRA は米国 CDC や WHO が開発したウイルスのリスク評価のツールである。本研究では、IRAT 及び TIPRA の文献的考察、米国 CDC を訪問し、IRAT 及びインフルエンザ専門家からの直接の情報収集、BARDA の専門家と電話会議を実施した。

IRAT の基本構造は、専門家の独立したリスク評価とコンセンサス形成である。IRAT は動物のインフルエンザウイルスを、人の感染症としての出現可能性と出現した際のインパクトの 2 軸で評価する。IRAT は、様々なウイルス株の優先順位をつけることは可能であるが、プレパンデミックワクチン株の選定と製造備蓄は IRAT の結果のみで行うことはできず、BARDA が所管している。備蓄戦略・備蓄量の決定は更に上位の国家戦略で決定されている。

IRAT の日本への導入は検討する価値はあると考えるが、その際、パンデミック準備計画における日本版 IRAT の役割の明確化、十分な人的財政的裏付けのある事務局の確保、専門家の定義・構成・選出方法、専門家への研修と合意形成プロセス、農水など多分野連携などが課題となるであろう。IRAT は米国国内で運用することを目的としている。今後、プレパンデミックワクチン備蓄において、日本版 IRAT を導入するためには、BARDA や WHO の TIPRA 等における情報収集を行い、さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

2009 年のインフルエンザパンデミックの後、新型インフルエンザ等特措法が制定されたが、基本方針であるリスクアセスメントの枠組みは整備されていない。パンデミックに対する備えとして、我が国はプレパンデミックワクチンの備蓄が行わ

れているが、その量が適正なのか、今後どのように継続していくかの議論が必要であり、系統的な評価が出来るようなエビデンスの収集整理が不可欠である。

プレパンデミックワクチンは、パンデミック発生前に、人に対するリスクの高い「動物のインフ

ルエンザウイルス」を、人のワクチン株として備蓄するものである。我が国では、2006年、高病原性鳥インフルエンザ (HPAI) A(H5N1) に対するプレパンデミックワクチンの備蓄が開始され、cladeの異なる3種類のワクチン株合計3000万ドース備蓄しているが、3年で破棄となるため、毎年破棄に相当する量を新たに製造備蓄している。A(H5N1)以外の亜型の備蓄は行われていない。

最近ではA(H5N1)以外にも、ブタインフルエンザウイルスのA(H3N2)vやA(H7N9)などの様々な鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染が報告されている。今後、我が国のプレパンデミックワクチン備蓄の戦略に、様々なウイルス株に対する系統的なリスク評価が必要となる。そのため、現在、世界におけるインフルエンザウイルスのリスク評価及びプレパンデミックワクチンの備蓄の現状について整理することが本研究の目的である。

B. 研究方法

1. WHO の Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA) 及び CDC の Influenza Risk Assessment Tool (IRAT) の手法に関する文献的考察

動物で循環しているインフルエンザウイルスのヒトに対するリスクを評価するツールとして、世界保健機関 (WHO) は TIPRA を、米国疾病予防管理センター (CDC) は IRAT を開発、運用している。TIPRA 及び IRAT の手法について、CDC 及び WHO のHPで公開されている文献及び、学術誌に掲載された文献を用い文献的考察を行う。

2. 米国 CDC 視察

米国 CDC を訪問し、IRAT 担当者及びインフルエンザ専門家とミーティングを行い、IRAT の手法、

IRAT のパンデミック準備計画、プレパンデミックワクチンの備蓄への適応などに関する情報を収集する。会議スケジュールを参考資料1に示す。

3. 米国 BARDA 視察

米国のパンデミック準備計画において、プレパンデミックワクチン備蓄にかかる行政的事項は Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) が所管するとされている。そのため、プレパンデミックワクチン株の選定における IRAT の結果の適応、プレパンデミックワクチン備蓄計画と現状につき、BARDA を訪問し担当者から直接情報を収集する。

4. 韓国及び台湾におけるプレパンデミックワクチン及びリスクアセスメントの状況

韓国及び台湾におけるインフルエンザウイルスのリスクアセスメントの現状及びプレパンデミックワクチン開発と備蓄について、同国の行政機関・国立研究機関のインターネットで公開された情報を収集するとともに、韓国 CDC 及び台湾 CDC 関係者に電子メールで問い合わせを行った。

(倫理面への配慮)

本研究に関し、大東文化大学倫理審査委員会にて承認を得た。本研究では人を対象とする情報収集は行わないため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」や「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」には該当しない。

C. 研究結果

1. CDC の IRAT と WHO の TIPRA

IRAT は、人で流行していないインフルエンザウイルスに対するリスク評価を行うために、2010年、

米国 CDC で開発が開始された。IRAT は、パンデミック準備計画における様々な意思決定に寄与するためのツールである。

WHO の TIPRA は、IRAT を元に関発された。IRAT が、米国内のパンデミック準備計画のために作られたのに対し、TIPRA は、世界的なパンデミック準備計画のためのリスク評価ツールとして作成された。ともに動物のインフルエンザウイルスを評価の対象としているが、WHO の TIPRA が人への感染が確認されたインフルエンザウイルスを対象としているのに対し、CDC の IRAT は、人の感染が確認されていないウイルス株も評価対象としている。

2. IRAT の特徴 (図は CDC における会議資料から引用)

(1) IRAT に求められることと限界

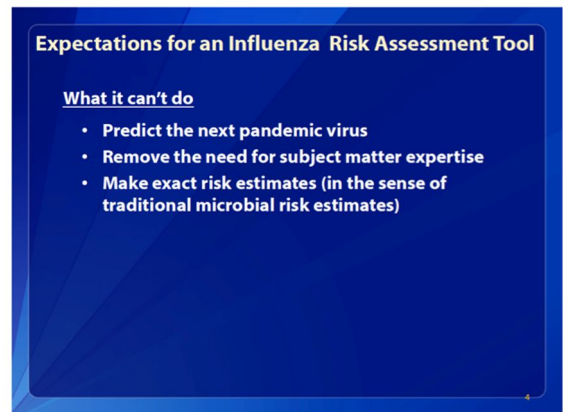
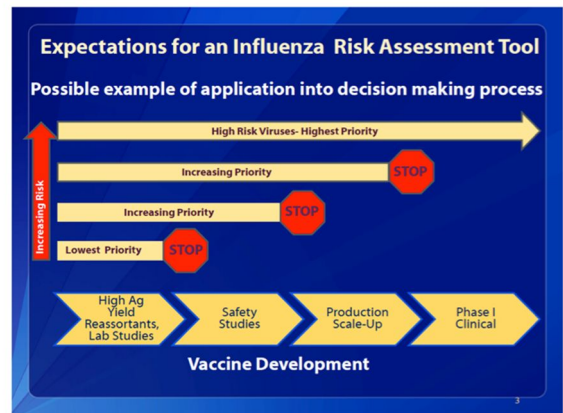
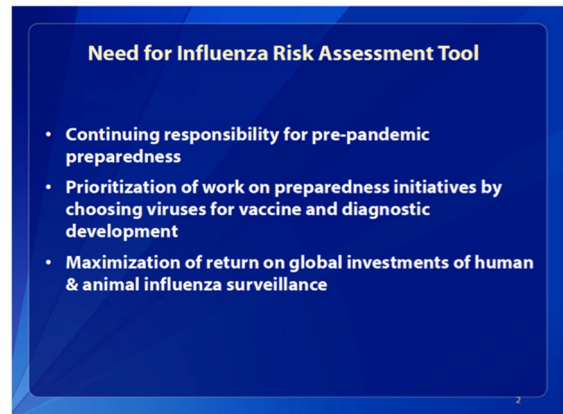
開発に際し、IRAT には以下の要件を満たすことが求められた。

- ・ ワクチンや診断ツール開発の優先順位の決定
- ・ 一貫した透明性の高いリスク評価枠組み
- ・ 意思決定や政策決定者に対する説明を容易にすること
- ・ 新しい情報の速やかな利用
- ・ 複数の条件・因子、不完全なデータの調整
- ・ 情報の欠落の特定
- ・ 新たに人で蔓延するリスク (出現可能性: Emergence) の評価
- ・ 人で蔓延した場合の公衆衛生に与えるインパクト (Impact) の評価

IRAT は以下のことを行うものではない

- ・ 次のパンデミックウイルスの予測
- ・ 分野専門家の必要性を取り除くこと (自動化)

- ・ 微生物学的リスク評価の様な正確な評価



Expectations for an Influenza Risk Assessment Tool

- Framework that allows consistent, transparent application
- Provides documentation to support decisions and to easily communicate to policy makers
- Rapidly incorporates new data/information
- Accommodate multiple criteria/factors as well as incomplete data sets - identify key gaps in knowledge/information base

Approach

Multi-Attribute Decision Analysis

- Simple, additive method
- Meets most every requirement identified in the IRAT expectations
- Relies on subject matter expert input
- Capable of handling uncertainty from incomplete data sets
- Easily modified

Development of the Framework for IRAT

3 Major Objectives

- Identify/reach consensus regarding what Risk Elements or Attributes are essential to assess a virus in the context of answering the emergence and impact questions
- Develop definitions for these Elements including scoring guidelines
- Establish consensus regarding importance ranking (weighting) of each Element in relationship to each other

(2) IRAT の構造

IRAT は、多基準意思決定分析(Multi-attribute decision analysis)の手法を用いている。総合的なリスク評価は、分野専門家の評価に依存している。特定のインフルエンザウイルス株に関する情報が不完全な場合は、不確実なものとして取り扱うことができる。手法は単純であり、柔軟に修正が可能である。

IRAT を構築する際、以下の 3 項目が主要な目標とされた。

- 出現可能性とインパクトを評価するため、必要なリスク要因・基準 (Risk elements or attributes) に関するコンセンサスの作成
- スコアリングガイドライン、リスク要因の定義作成
- リスク要因の「重要性ランキング(重み付け)」に関するコンセンサス作成

(3) リスク要因

リスク要因は、以下の 3 分野 10 項目である。

ウイルスの特性

- ウイルスの遺伝子変異
- レセプター結合部位 [シアル酸結合部位が 2,6 (鳥型) か 2,3 (人型) か]
- 実験動物への感染
- 抗ウイルス薬感受性

人口集団関連特性

- 人の免疫保有状況
- 重症度 (人の感染症の重篤さと病理)
- 抗原性 (ワクチン株やワクチン候補株に対する抗原性の関連)

エコロジーと疫学

- 動物における世界的な蔓延状況
- 動物への感染性 (様々な動物種に対する感染)
- 人への感染性 (感染の有無や人-人間の感染)

伝播)

Risk Elements included in the IRAT

10 Risk Elements within 3 categories of consideration

- Properties of the virus
- Attributes of the population
- Ecology & epidemiology

Properties of the virus [4 elements]

1. Genomic variation
 - examine reassortment, molecular signatures
2. Receptor binding
 - α 2,6 vs α 2,3 sialic acid receptor binding avian vs mammal
3. Transmission in lab animals
 - ferret/guinea pigs – droplet, direct contact
4. Antiviral/treatment susceptibility/resistance
 - oseltamivir, zanamivir, M2 blockers

Attributes of the population [3 elements]

1. Existing population immunity
 - cross reactive antibodies; age group differences
2. Disease severity and pathogenesis
 - severity of illness in people and/or animals
3. Antigenic relationship to vaccines or candidates
 - cross reactive antibodies (ferret antisera) to current vaccine strain or other previous prepared vaccine

Ecologic and epidemiologic [3 elements]

1. Global distribution (animals)
 - wild vs domestic (containment)
 - limited geographic area vs widespread
2. Infection in animal species
 - wild birds; domestic birds; mammals animal – human interaction opportunities
3. Human infections
 - none; rare event-no HH transmission; clusters; non-sustained H-H transmission

(4) リスク要因のスコアリング、順位と重み付け
 評価対象のインフルエンザウイルス株のリスク要因に対し、分野専門家 (Subject matter expert: SME) が独立して 1~10 のスコアを付与する。リスクが低いと判断した場合は 1~3、中等度のリスクでは 4~7、高リスクと考えた場合は 8~10 とする。

10 項目のリスク因子に対する分野専門家のスコアを総合して、そのウイルス株の出現可能性とインパクトを評価する。その際、出現可能性とインパクトに対する影響力・重要性を考慮し、以下のような順位付けと重み付け係数 (W) が与えられている。

出現可能性に対するリスク要因の順位と重み付け係数 (W)

| 順位 | リスク要因 | 重み付け係数 (W) |
|----|-----------|------------|
| 1 | 人への感染性 | 0.2929 |
| 2 | 実験動物への感染 | 0.1929 |
| 3 | レセプター結合部位 | 0.1429 |
| 4 | 免疫保有状況 | 0.1096 |
| 5 | 動物への感染 | 0.0846 |
| 6 | 遺伝子変異 | 0.0646 |
| 7 | 抗原性 | 0.0479 |
| 8 | 動物での蔓延状況 | 0.0336 |
| 9 | 疾患の重症度 | 0.0211 |
| 10 | 抗ウイルス薬感受性 | 0.0100 |

インパクトに対するリスク要因の順位と重み付け係数 (W)

| 順位 | リスク要因 | 重み付け係数 (W) |
|----|--------|------------|
| 1 | 疾患の重症度 | 0.2929 |
| 2 | 免疫保有状況 | 0.1929 |
| 3 | 人への感染性 | 0.1429 |

| | | |
|----|-----------|--------|
| 4 | 抗ウイルス薬感受性 | 0.1096 |
| 5 | 抗原性 | 0.0846 |
| 6 | レセプター結合部位 | 0.0646 |
| 7 | 遺伝子変異 | 0.0479 |
| 8 | 実験動物への感染 | 0.0336 |
| 9 | 動物での蔓延状況 | 0.0211 |
| 10 | 動物への感染 | 0.0100 |

リスク要因毎に専門家がつけたスコアの平均(Rスコア)と重み付け係数を掛けた値の合計値が、対象とするウイルス株の出現可能性及びインパクトのスコアとなる。リスク評価の際、1人の分野専門家が全てのリスク要因のスコアをつけるのではなく、専門性を有する項目のみの評価を行う。

HPAI H5N1(clade1), avian H1N1, H3N2variant の3株に対する出現可能性及びインパクトの評価例を図に示す。同一のウイルス株に対するリスク評価は、新たな知見が獲得されることによって変化する。H3N2variant の例では、2012年、多くの人々が交差免疫を有する研究が公表され、リスク評価のスコアが低下した。

Example of scoring w/weighted Elements

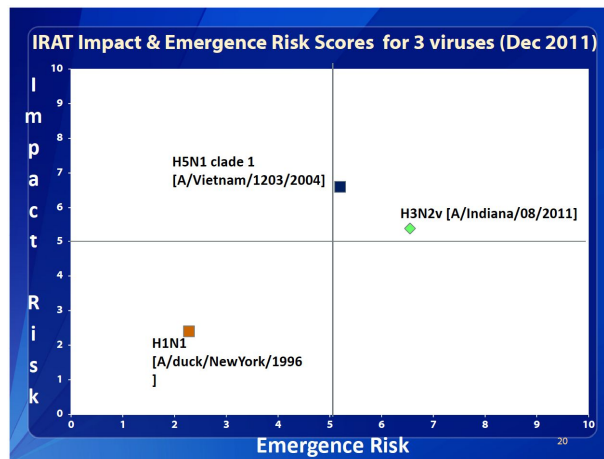
Situation 1: Emergence

| Element | Weight | HPAI H5N1 (clade 1) | | N.A. avian H1N1 | | H3N2 variant | |
|-------------------------------|---------------|---------------------|-------------|-----------------|-------------|--------------|-------------|
| | | R Score | W X RS | R Score | W X RS | R Score | W X RS |
| Human Infections | 0.2929 | 5.67 | 1.66 | 2.33 | 0.68 | 4.33 | 1.27 |
| Animal Model Transmission | 0.1929 | 3.00 | 0.58 | 2.00 | 0.39 | 9.00 | 1.74 |
| Receptor Binding | 0.1429 | 3.30 | 0.47 | 2.00 | 0.29 | 8.30 | 1.19 |
| Population Immunity | 0.1096 | 8.67 | 0.95 | 3.00 | 0.33 | 3.67 | 0.40 |
| Infection in Animals | 0.0846 | 7.25 | 0.61 | 2.00 | 0.17 | 8.00 | 0.68 |
| Genomic Variation | 0.0646 | 4.00 | 0.26 | 3.00 | 0.19 | 8.00 | 0.52 |
| Antigenic Relationship | 0.0479 | 6.00 | 0.29 | 2.00 | 0.10 | 8.00 | 0.38 |
| Global Distribution (animals) | 0.0336 | 5.50 | 0.18 | 2.50 | 0.08 | 7.00 | 0.24 |
| Dz Severity | 0.0211 | 8.50 | 0.18 | 2.25 | 0.05 | 6.00 | 0.13 |
| Antivirals/TX | 0.0100 | 4.50 | 0.05 | 2.25 | 0.00 | 2.50 | 0.00 |
| Total | 1.0001 | | 5.23 | | 2.30 | | 6.57 |

Example of scoring w/weighted Elements

Situation 2: Impact

| Element | Weight | HPAI H5N1 (clade 1) | | North Amer avian H1N1 | | Variant H3N2 | |
|-------------------------------|---------------|---------------------|-------------|-----------------------|-------------|--------------|-------------|
| | | R Score | W X RS | R Score | W X RS | R Score | W X RS |
| Dz Severity | 0.2929 | 8.50 | 2.49 | 2.25 | 0.66 | 6.00 | 1.76 |
| Population Immunity | 0.1929 | 8.67 | 1.67 | 3.00 | 0.58 | 3.67 | 0.71 |
| Human Infections | 0.1429 | 5.67 | 0.81 | 2.33 | 0.33 | 4.33 | 0.62 |
| Antivirals/TX | 0.1096 | 4.50 | 0.49 | 2.25 | 0.25 | 2.50 | 0.27 |
| Antigenic Relationship | 0.0846 | 6.00 | 0.51 | 2.00 | 0.17 | 8.00 | 0.68 |
| Receptor Binding | 0.0646 | 3.30 | 0.21 | 2.00 | 0.13 | 8.30 | 0.54 |
| Genomic Variation | 0.0479 | 4.00 | 0.19 | 3.00 | 0.14 | 8.00 | 0.38 |
| Animal Model Transmission | 0.0336 | 3.00 | 0.10 | 2.00 | 0.07 | 9.00 | 0.30 |
| Global Distribution (animals) | 0.0211 | 5.50 | 0.12 | 2.50 | 0.05 | 7.00 | 0.15 |
| Infection in Animals | 0.0100 | 7.25 | 0.01 | 2.00 | 0.00 | 8.00 | 0.01 |
| Total | 1.0001 | | 6.66 | | 2.40 | | 5.49 |



Risk Element Scoring Scale

Example: Human Infections (scored on a scale of 1 -10)

Expert Scoring

- Low Risk Score [1-3]** no known human infections
- Moderate Risk Score [4 - 7]** sporadic, isolated human cases
rare human-to-human transmission
- High Risk Score [8 - 10]** several clusters in multiple geographic areas

Identifying information gaps

When A(H3N2)v virus was scored in December 2011, there were 12 human cases.

Studies published in 2012 provided evidence suggestive of cross-protective antibodies in much of the human population.

The virus was re-scored in 2012 incorporating these data

RESULT: Even though there were more cases (N = 321) in 2012, the virus scored **LOWER** on the risk assessment.

22

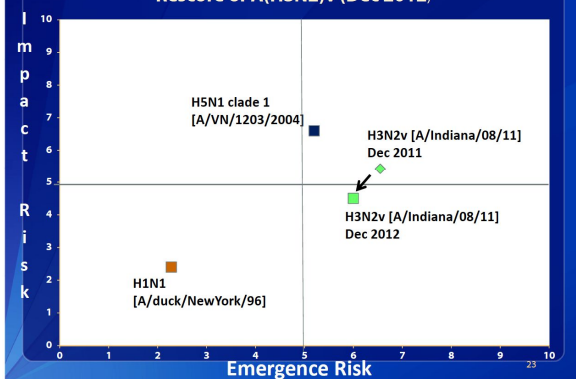
する場合には、適宜事務局へ提出する。評価の際、IRAT 事務局は情報やアップデートの取りまとめや分野専門家への情報提供は行わない。

Who inputs into the Tool

- Selection of subject matter expertise
 - Veterinary Health
 - Public Health
 - Laboratory
 - Field Epidemiologists
- Recommendation by other subject matter experts; vetted by CDC Influenza Division
- Publications and agency affiliation

48

IRAT risk scores (Impact vs Emergence) for 3 viruses, Rescore of A(H3N2)v (Dec 2012)



23

Grateful appreciation to the Subject Matter Experts:

CDC Influenza Division
FDA
NIH
USDA
HHS-BARDA

42

(5) 分野専門家の選出

分野専門家は、動物衛生、公衆衛生、実験室検査・研究、実地疫学分野の約 30~35 名となっている。専門家の選定は、他の分野専門家からの推薦及び CDC インフルエンザ部の審査を経て決定される。その際、研究実績及び所属組織が考慮される。CDC、Food and Drug Administration (FDA)、National Institute of Health (NIH)、US Department of Agriculture (USDA)、BARDA の専門家が選出されている。米国外の専門家も加わっている。

分野専門家は、主要な専門分野のリスク要因に限り評価を実施する。(1~3 分野程度) 評価に際して、専門家が有する専門性と情報に基づいてリスク評価を行い、スコアとともに評価内容や理由を提示する。関連した新たなデータを分野専門家が有

Preliminary Data/Technical Documentation

- If SMEs responsibility for familiarity with current literature in their respective field
 - score virus elements only within their core expertise
- If available, relevant preliminary data may be provided
- SME's provide justification for their scores

47

(6) リスク要因項目の順位の決定と重み付け係数の算出
出現可能性及びインパクト評価におけるリスク

要因項目の優先順位は、分野専門家の意見を集約して決定した。

IRAT 開発において、29 人の分野専門家が、出現可能性及びインパクト評価における 10 項目のリスク要因項目の重要性を 4 段階（非常に重要、とても重要、重要、関連なし）で評価し、その結果を合計することで、順位を決定した。出現可能性評価においては、「人への感染」「実験動物への感染」「レセプター結合部位」が上位 3 項目となった。インパクト評価においては、「重症度」「人の免疫保有状況」「人への感染」上位 3 項目となった。

重み付け係数は、以下の式で求められる。

第 1 位の係数 $W_1 = 1/10(1 + 1/2 + 1/3 + 1/4 + \dots + 1/10)$
 $= 0.2929$

第 2 位の係数 $W_2 = 1/10(0 + 1/2 + 1/3 + 1/4 + \dots + 1/10)$
 $= 0.1919$

第 3 位の係数 $W_3 = 1/10(0 + 0 + 1/3 + 1/4 + \dots + 1/10)$
 $= 0.1429$

Situation 1: Elements of most concern when considering the risk of virus emergence (in human populations)

| Element | Importance | | | |
|------------------------|------------|------|-----------|--------------|
| | Most | Very | Important | Not relevant |
| Human infections | 27 | 2 | 0 | 0 |
| Anim. transm. studies | 14 | 12 | 1 | 0 |
| Receptor binding | 13 | 12 | 2 | 0 |
| Population immunity | 16 | 3 | 8 | 1 |
| Infections in animals | 7 | 12 | 8 | 0 |
| Genomic variation | 4 | 10 | 12 | 0 |
| Antigenic relationship | 3 | 10 | 12 | 2 |
| Global distribution | 1 | 9 | 10 | 0 |
| Disease severity | 0 | 3 | 6 | 15 |
| Antivirals/Treatment | 0 | 0 | 5 | 24 |

What is the risk that a novel virus has the potential for sustained human-to-human transmission? (novel = a virus that is not currently circulating in humans)

Situation 2: Elements of most concern when considering the potential impact to human populations

| Element | Importance | | | |
|------------------------|------------|------|-----------|--------------|
| | Most | Very | Important | Not relevant |
| Disease severity | 26 | 3 | 0 | 0 |
| Population immunity | 21 | 8 | 0 | 0 |
| Human infections | 16 | 5 | 3 | 3 |
| Antiviral/Tx options | 7 | 14 | 6 | 0 |
| Antigenic relationship | 7 | 13 | 7 | 0 |
| Receptor binding | 0 | 13 | 9 | 6 |
| Genomic variation | 3 | 7 | 9 | 7 |
| Animal trans studies | 2 | 8 | 12 | 6 |
| Global distribution | 2 | 3 | 12 | 11 |
| Infections in animals | 0 | 3 | 10 | 16 |

If the virus were to achieve sustained human-to-human transmission, what is the risk that a novel virus has the potential for significant impact on public health?

$$W_k = (1/K) \sum_{i=k}^K (1/i)$$

$W_1 = 1/10 (1 + 1/2 + 1/3 + 1/4 + 1/5 + 1/6 + \dots + 1/10) = 0.2929$
 $W_2 = 1/10 (0 + 1/2 + 1/3 + 1/4 + 1/5 + 1/6 + \dots + 1/10) = 0.1919$
 $W_3 = 1/10 (0 + 0 + 1/3 + 1/4 + 1/5 + 1/6 + \dots + 1/10) = 0.1429$
 etc....

¹ Edwards, W & Barron, FH. Organizational Behavior & Human Decision Processes 60; 1994

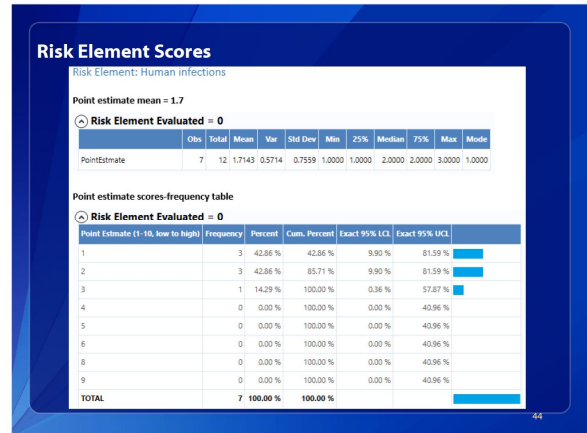
(7) スコアリングの標準化

分野専門家によるリスク要因のスコアリングは、以下のような仕組みで標準化が図られている。すなわち、ガイダンスを用いたスケーリングの標準化、スコア集計の際の記述統計分析、2段階スコアリング、重み付け、不確実性の処理などである。

スケーリングの標準化に際しては、図のように、スコア事のガイダンスが与えられる。IRAT 事務局は、分野専門家によるスコアを収集する際、その根拠についても収集する。分野専門家間でデータがばらついている場合は、集計結果を専門家に還元して、再考の機会を与える。ただし、事務局による誘導、バイアスを避けるため、基本的には分野専門家の判断に任せている。

あるウイルス株の「人への感染」要因に対する

スコアの記述統計分析の例を図に示す。出現可能性やインパクトの算出には、スコアの平均値（点推定値）を用いるが、同時に、データのばらつきについても分析を行っている。例では、専門家のスコアは1~3に集積しており、全ての専門家が低リスクと評価していることが分かる。もし、スコアが大きくばらついている場合には、専門家間の意見が異なっていることを意味し、不確定要素が多く存在することが示唆される。また、スコア0がある場合は、データ不足によりそのリスク要因の評価が困難であると解釈される。



(8) リスク要因の情報が欠落する場合のリスク評価-感度分析

特定のリスク要因に関し情報が得られない場合には、感度分析を行う。例として2013年4月のH7N9のリスク評価の事例を図に示す。評価を実施したのは最初の症例が報告された直後であり、その時点で、実験動物における感染に関する情報は無かった。そのため、分野専門家のスコアを最小値の1、最大値の10、及び仮定値7を付与し、それぞれの場合で出現可能性及びインパクトの評価を算出した。その結果、出現可能性のリスク評価は5.24~6.98, インパクトのリスク評価は7.14~7.45と算出された。

Scoring Standardization

- Standardized scale for all elements
- Averaged point estimates
 - Examination of variability, range of scores across risk categories (low, moderate, high)
 - 2-phase scoring
 - Weighting
 - Indicators of uncertainty

Risk Element Scoring

Risk Element: Antivirals and Treatment Options

| Selected Virus | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| H7N9 [A/04/TN/17-007147-2/2017] | | | | | | | | | | |

Justification (include sources such as key reference(s), personal communication of data etc.):

| Point Estimate (1-10) | Range | Confidence Score (0-4) |
|-----------------------|-------|------------------------|
| 0 | Low | 0 |
| 1 | Low | 1 |
| 2 | Low | 2 |
| 3 | Low | 3 |
| 4 | High | 4 |

Confidence Scoring Guide (for point estimate)

- 0: Low confidence, crude speculation only, due to lack of data or conflicting data
- 1: Weak correlation; educator guess; preliminary results of unknown reliability
- 2: Fair correlation; acceptable method; limited consensus on reliability
- 3: Good fit; small sample; reliable method; independent verification of closely related variable
- 4: Exact measure; large sample set; independent verification of same variable

Scoring the LPAI A(H7N9) Virus

- First cases reported March 31, 2013
- IRAT scoring April 2013
- Same two questions – Emergence and Impact
- Issue: The element *Transmission in Lab Animals* is ranked 2nd in importance to address the Emergence question, but
- No data available -

| Situation 1: Emergence | | H7N9 Lab Animal (1?) | | H7N9 Lab Animal (7?) | | H7N9 Lab Animal (10?) | |
|-------------------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|--------|-----------------------|--------|
| Element | Weight | R Score | W X RS | R Score | W X RS | R Score | W X RS |
| Human Infections | 0.2929 | 5.00 | 1.46 | | 1.46 | | 1.46 |
| Animal Model Trans | 0.1929 | 1.00 | 0.19 | 7.00 | 1.35 | 10.00 | 1.93 |
| Receptor Binding | 0.1429 | 6.70 | 0.96 | | 0.96 | | 0.96 |
| Population Immunity | 0.1096 | 9.00 | 0.99 | | 0.99 | | 0.99 |
| Infection in Animals | 0.0846 | 6.00 | 0.51 | | 0.51 | | 0.51 |
| Genomic Variation | 0.0646 | 8.60 | 0.56 | | 0.56 | | 0.56 |
| Antigenic Relationship | 0.0479 | 6.00 | 0.29 | | 0.29 | | 0.29 |
| Global Distribution (animals) | 0.0336 | 1.00 | 0.03 | | 0.03 | | 0.03 |
| Dz Severity | 0.0211 | 9.00 | 0.19 | | 0.19 | | 0.19 |
| Antivirals/TX | 0.0100 | 5.40 | 0.05 | | 0.05 | | 0.05 |
| Total | 1.0001 | | 5.24 | | 6.40 | | 6.98 |

| Situation 2: Impact | | H7N9 Lab Animal (1?) | | H7N9 Lab Animal (7?) | | H7N9 Lab Animal (10?) | |
|-------------------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|--------|-----------------------|--------|
| Element | Weight | R Score | W X RS | R Score | W X RS | R Score | W X RS |
| Dz Severity | 0.2929 | 9.00 | 2.64 | | 2.64 | | 2.64 |
| Population Immunity | 0.1929 | 9.00 | 1.74 | | 1.74 | | 1.74 |
| Human Infections | 0.1429 | 5.00 | 0.71 | | 0.71 | | 0.71 |
| Antivirals/TX | 0.1096 | 5.40 | 0.59 | | 0.59 | | 0.59 |
| Antigenic Relationship | 0.0846 | 6.00 | 0.51 | | 0.51 | | 0.51 |
| Receptor Binding | 0.0646 | 6.70 | 0.43 | | 0.43 | | 0.43 |
| Genomic Variation | 0.0479 | 8.60 | 0.41 | | 0.41 | | 0.41 |
| Animal Model Trans | 0.0336 | 1.00 | 0.03 | 7.00 | 0.24 | 10.00 | 0.34 |
| Global Distribution (animals) | 0.0211 | 1.00 | 0.02 | | 0.02 | | 0.02 |
| Infection in Animals | 0.0100 | 6.00 | 0.06 | | 0.06 | | 0.06 |
| Total | 1.0000 | | 7.14 | | 7.35 | | 7.45 |

(9) IRAT 事務局から分野専門家への情報提供

IRAT におけるリスク評価は、分野専門家の主体的な判断を尊重していることから、評価の際、基本的に事務局から分野専門家への資料などの提供は行っていない。専門家の判断に対する誘導やバイアスを避けるため、Factsheet 等の作成や提供は行わない。

(10) IRAT の H5N1 のプレパンデミックワクチン備蓄への応用

HPAI A(H5N1)は複数の Clade にまたがるウイルス株が循環しているが、10 項目のうち、「人の感受性」「レセプター結合部位」「抗ウイルス薬感受性」「重症度」「実験動物への感染」のリスク要因は株間で類似していると考えられるため、株間比較の

ためのリスク評価からは除外し、「人への感染」「抗原性」「(鳥での)蔓延状況」「動物への感染」「遺伝子変異」の 5 項目のみを用い、ワクチンウイルス株との関連度を評価した。その際、WHO ワクチン候補株 (Candidate Vaccine Virus: CVV) 及び米国のプレパンデミックワクチン備蓄株 (Strategic National Stockpile: SNS) との関連をそれぞれ評価した。

専門家による 5 項目の評価結果を、同専門家へ還元し、ディスカッションを通じコンセンサスを形成した。

重み付け係数 (Surrogate) を用い、SNS と CVV との関連を評価した。その結果、CVV に対する抗原関連性スコアは、clade1.1.2 が最高値となり、唯一スコアが 5 を超えた。一方、米国の備蓄株に対しては、2.3.2.1c、2.3.2.1a、2.1.3.2a も 5 以上のスコアとなった。米国 BARDA は、ワクチン製造期限、利用可能性、ワクチン製造上の契約等も考慮し、最終的に clade2.3.2.1a をプレパンデミックワクチンの備蓄株に選定した。

Adapting IRAT to compare H5N1 Viruses for Strategic National Stockpile Selection (2014)

- Slightly different questions; targeted application
- Question 1: Considering the vaccine antigens that are in the US Strategic National Stockpile or are currently being generated for this purpose, what A(H5N1) viruses pose the greatest potential risk to impact public health?
- Question 2: Considering what CVVs are available or in development, what H5N1 viruses pose the greatest potential risk to public health?

Risk Element Review

Assumes each element will provide a way to differentiate the viruses and compare differences (10 Elements below)

Human Infections
Antigenic Relationship
Global Distribution
Infection in Animals
Genomic Variation

Population Immunity
Receptor Binding
Antiviral Treatment Options
Disease Severity
Transmission in Animal Models

Some Element(s) not helpful in discriminating/comparing H5N1 viruses

32

Average risk scores multiplied by weight factor for each virus, April 2014

| Element | H5N1 Clades | | | | | | | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1.1.1 | 1.1.2 | 2.1.3.2a | 2.2.1 | 2.2.1.1 | 2.3.2.1a | 2.3.2.1b | 2.3.2.1c | 2.3.4.2 | 7.2 |
| Human Infections | 1.96 | 3.06 | 2.28 | 2.28 | 0.91 | 1.96 | 1.05 | 1.83 | 1.83 | 0.59 |
| Global Distribution (animals) | 0.63 | 0.78 | 0.78 | 0.47 | 0.47 | 0.94 | 0.89 | 1.21 | 0.74 | 0.67 |
| Infection in Animals | 0.45 | 0.63 | 0.63 | 0.66 | 0.27 | 0.57 | 0.48 | 0.72 | 0.51 | 0.42 |
| Genomic Variation | 0.12 | 0.25 | 0.13 | 0.13 | 0.08 | 0.16 | 0.12 | 0.25 | 0.11 | 0.19 |
| Total | 3.16 | 4.73 | 3.83 | 3.54 | 1.73 | 3.63 | 2.54 | 4.01 | 3.18 | 1.88 |

35

Approach

Assess the five remaining elements of the Influenza Risk Assessment Tool as they apply to the H5N1 clades in circulation since 2011

5 elements (in rank order priority):

1. Human Infections
2. Antigenic Relationship of the Viruses
3. Global Distribution
4. Infection in Animals
5. Genomic Variation

33

Summary Risk Score: Average Antigenic Relatedness to CVV (x 0.2567 surrogate weight)

| | H5N1 Clades | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1.1.1 | 1.1.2 | 2.1.3.2a | 2.2.1 | 2.2.1.1 | 2.3.2.1a | 2.3.2.1b | 2.3.2.1c | 2.3.4.2 | 7.2 |
| Risk Scores X Weight for 4 Elements | 3.16 | 4.73 | 3.83 | 3.54 | 1.73 | 3.63 | 2.54 | 4.01 | 3.18 | 1.88 |
| Antigenic Relatedness (CVV) | 0.59 | 0.69 | 0.59 | 0.59 | 1.54 | 0.59 | 0.59 | 0.59 | 0.69 | 2.05 |
| Total | 3.75 | 5.42 | 4.42 | 4.13 | 3.27 | 4.22 | 3.13 | 4.60 | 3.87 | 3.93 |

36

Approach

Score 4 of 5 elements with weighting for H5N1 viruses:

| <u>Weight</u> | <u>Element</u> | <u>Surrogate</u> |
|---------------|---------------------------------------|------------------|
| | Human Infections | 0.4567 |
| | Antigenic Relationship of the Viruses | 0.2567 |
| | Global Distribution | 0.1567 |
| | Infection in Animals | 0.0900 |
| | Genomic Variation | 0.0400 |

34

Summary Risk Score: Average Antigenic Relatedness to SNS (x 0.2567 surrogate weight)

| | H5N1 Clades | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1.1.1 | 1.1.2 | 2.1.3.2a | 2.2.1 | 2.2.1.1 | 2.3.2.1a | 2.3.2.1b | 2.3.2.1c | 2.3.4.2 | 7.2 |
| Risk Scores X Weight for 4 Elements | 3.16 | 4.73 | 3.83 | 3.54 | 1.73 | 3.63 | 2.54 | 4.01 | 3.18 | 1.88 |
| Antigenic Relatedness (SNS) | 0.77 | 1.21 | 1.28 | 0.69 | 2.05 | 1.98 | 1.98 | 1.98 | 1.62 | 2.05 |
| Total | 3.93 | 5.94 | 5.11 | 4.23 | 3.78 | 5.61 | 4.52 | 5.99 | 4.80 | 3.93 |

37

Summary of Scoring
Viruses with 7 highest SNS scores

| H5N1 Virus | Antigenic Relatedness* to SNS | Antigenic Relatedness* to CVV |
|------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 2.3.2.1c | 5.99 | 4.60 |
| 1.1.2 | 5.94 | 5.42 |
| 2.3.2.1a | 5.61 | 4.22 |
| 2.1.3.2a | 5.11 | 4.42 |
| 2.3.4.2 | 4.80 | 3.87 |
| 2.3.2.1b | 4.52 | 3.13 |
| 2.2.1 | 4.23 | 4.13 |

CVV = A/duck/Bangladesh/19097/2013-like 2.3.2.1a
* Based upon HI testing

H7N9 scoring w/weighted Elements

| Situation 1: Emergence | | H7N9 April 2013 | | H7N9 May 2013 | | H7N9 February 2014 | |
|-------------------------------|---------------|-----------------|-------------|---------------|-------------|--------------------|-------------|
| Element | Weight | R Score | W X R S | R Score | W X R S | R Score | W X R S |
| Human Infections | 0.2929 | 5.00 | 1.46 | 5.00 | 1.46 | 6.70 | 1.96 |
| Animal Model Transmission | 0.1929 | 7.00 | 1.35 | 7.00 | 1.35 | 5.30 | 1.02 |
| Receptor Binding | 0.1429 | 6.70 | 0.96 | 6.30 | 0.90 | 6.00 | 0.86 |
| Population Immunity | 0.1096 | 9.00 | 0.99 | 9.00 | 0.99 | 9.00 | 0.99 |
| Infection in Animals | 0.0846 | 6.00 | 0.51 | 4.70 | 0.40 | 6.00 | 0.51 |
| Genomic Variation | 0.0646 | 8.60 | 0.56 | 8.60 | 0.56 | 7.80 | 0.50 |
| Antigenic Relationship | 0.0479 | 6.00 | 0.29 | 3.70 | 0.18 | 3.30 | 0.16 |
| Global Distribution (animals) | 0.0336 | 1.00 | 0.03 | 4.70 | 0.16 | 5.50 | 0.17 |
| Dz Severity | 0.0211 | 9.00 | 0.19 | 8.50 | 0.18 | 8.50 | 0.18 |
| Antivirals/TX | 0.0100 | 5.40 | 0.05 | 5.80 | 0.06 | 6.30 | 0.06 |
| Total | 1.0001 | | 6.39 | | 6.24 | | 6.41 |

(11) 低病原性鳥インフルエンザ (LPAI) A(H7N9) に対する IRAT 評価

2013年3月31日、中国は3例のLPAI A(H7N9) 感染症例をWHOに報告した。中国のWHO協力センターは、分離されたインフルエンザウイルスの全ゲノムを分析した。すぐさま、米国CDCはIRATを用いて、H7N9ウイルスのリスク評価を行った。

動物の感染実験は開始されていたが、結果は得られない状況であったことから、「実験動物への感染」項目を除く9項目について、分野専門家のリスク評価を求めた(前述)。実験動物に対する感染は、レセプター結合部位等の他のリスク要因と関連があることが知られていることから、実験動物への感染の評価を7と仮定するとともに、最小値1及び最大値10も投入する感度分析を行い、出現可能性スコア5.24~6.98、インパクトスコア7.14~7.45を得た。

初期評価の1か月後の2013年5月には、追加情報をもとに、IRATの再評価を実施した。さらに、2014年2月には、実験動物への感染などの追加情報をもとに、IRATの結果がアップデートされた。

(12) ウイルス株の選定

IRATの対象となるウイルスは、人で流行していないウイルスである。継続的なヒト-ヒト感染が認められるウイルスは対象とならない。人の感染症例が無い場合でも必要と判断されればIRATの対象となる。BARDAやWHOから直接依頼があった場合にはリスク評価を実施する。出現可能性やインパクト評価の上位3項目のリスク要因に関する情報は最低限必要となる。市民における懸念が高まった場合にも、IRATを活用できる。

Selection of Viruses

- Recognition (prepandemic) phase of pandemic intervals – sustained human to human transmission obsoletes use of IRAT
- May or may not be cause of human cases (differs from WHO criterion-TIPRA)
- Direct request by HHS-BARDA or WHO
- Must have minimal threshold of information; for example top 3 weighted elements
- Public concern

(13) IRATのコスト(人的・財政的資源)

IRAT事務局はCDC内に設置され、プロジェクト

マネージャー 1 名、上級アドバイザー 3-4 名に加え、コミュニケーションや書類作成管理のサポートがある。全員 CDC の職員であり、プロジェクトマネージャーに対しては約 30%、上級アドバイザーに対しては約 5%の業務負担となる。IRAT は CDC の通常業務の 1 つであり、追加的な人件費は生じていない。分野専門家が CDC 職員である場合の人件費は事務局同様である。CDC 外の分野専門家はボランティアである。

3 . BARDA 専門家との会議

BARDA は、米国保健福祉省(Department of Health and Human Services) の下部組織で、生物・科学・核事象、パンデミックインフルエンザ、新興感染症等の国家に対する脅威に対処するための組織である。プレパンデミックワクチンの備蓄に関しては、その実務を担当している。

当初、BARDA を訪問し、関係者との会議を予定していたが、悪天候のためワシントン DC 行きのフライトが欠航となったため訪問をキャンセルせざるを得なかった。急遽、アトランタ空港の会議室と BARDA 会議室を中継し、1 時間の電話会議を行った。

(1) 米国のプレパンデミックワクチン備蓄

米国では、国のパンデミック準備計画で、2000 万人分のプレパンデミックワクチンの備蓄が決定されている。国家備蓄プログラムが設立されたのは 2004 年で、2009 年には、2000 万人分の H5N1 ワクチン備蓄を達成した。

2012 年には、米国で豚の変異型 H3N2 ウイルス (H3N2v) による人の感染症のアウトブレイクが発生し、研究用ワクチンロットが生産され、臨床試験が実施された。

2013 年には、中国で H7N9 のアウトブレイクが発

生し、研究用ワクチンロットが生産され、臨床試験が実施された。バルク抗原が備蓄された。

2015 年には、米国で鳥の H5N8 アウトブレイクが発生し、臨床用ワクチンロットが生産された。臨床試験が実施中である。

2017 年には、中国で過去最大となる H7N9 の第 5 波流行が発生し、研究用ロットが生産された。臨床試験が計画中で、バルク抗原が備蓄された。

2018 年 1 月現在、H5N1 及び H7N9 ワクチンが合計 2000 万人分備蓄されている。内訳は明らかにされていない。

(2) プレパンデミックワクチン生産

米国では、米国で承認された季節性インフルエンザワクチンの製造を 5 社のワクチンメーカーと契約し行っている。プレパンデミックワクチンの開発と製造は、季節性インフルエンザワクチン生産の製造プロセス、設備、システム、人材を用いて行われている。

(3) CDC と BARDA との連携、IRAT の関与

CDC は IRAT を用いて、動物のインフルエンザウイルスのリスク評価を提供することで、間接的にプレパンデミックワクチンの株選定に寄与している。最終的な株の選定とワクチンメーカーへの製造の指示は、ワクチン製造の実務的な側面も考慮し BARDA が行う。プレパンデミックワクチンの全備蓄量の決定は、BARDA は所管せず、国のパンデミック戦略で決定されている。

4 . 韓国及び台湾の現状

韓国では、2007 年に HPAI A(H5N1)のプレパンデミックワクチンの開発が開始され、2016 年に Green Cross 製ワクチンが承認された。同国 CDC には、

様々なリスクアセスメントを担当する新たな部署が設立されたが、インフルエンザウイルスのリスクアセスメントは実施していない。

台湾では、プレパンデミックワクチンは、製造承認を早める手続きは行っており、パンデミック発生時に初動対応者に対してのみ接種を行う方針となっており、備蓄は行っていない。

D. 考察

1997年、香港で HPAI A(H5N1)の人の感染が報告されて以来、H5N1は、パンデミックインフルエンザが最も懸念されるウイルス亜型であった。しかし、2009年、パンデミックを引き起こしたのは、ブタ由来の H1N1pdm ウイルスであった。

2012年、米国の12州でブタの変異型インフルエンザウイルス A(H3N2)v に309人が感染した。2013年には中国で、低病原性鳥インフルエンザ(LPAI) A(H7N9)の人への感染症患者が多発し、現在まで続いている。2017年には過去最多の感染者を記録した第5次流行が発生した。さらに、2014年以降、日本を含む世界各地の野鳥や家きんで、A(H5N2)、A(H5N3)、A(H5N6)、A(H5N8)等の世界的な流行が発生している。これら A(H5)亜型のインフルエンザウイルスは、H 遺伝子の分析で、新たな clade2.3.4.4 と分類され、従来の A(H5N1)とは異なっている。うち、A(H5N6)は、2014年に中国で10人の死亡を含む16人の感染者が報告された。1997年以降関心の中心にあった H5N1 は、2016年以降、年間症例数は10例以下と激減している。

米国は、リスク評価に基づくパンデミック準備計画の実施のために、2009年の H1N1pdm によるパンデミックの翌年に、いち早く、安定的に運用でき、透明性の高いリスク評価の枠組みとして IRAT の開発に着手した。米国のプレパンデミックワク

チンの製造備蓄は、3層構造の意思決定プロセスがあると考えられる。すなわち、プレパンデミックワクチンの備蓄の可否及び備蓄量の決定、ウイルス株の選定と製造備蓄の実務、パンデミックの潜在的なリスクを有するウイルス株のリスト作成である。それぞれ、政府、BARDA、CDC の IRAT が中心的な役割を担っている。現在、米国では、H5N1 と H7N9 に対するプレパンデミックワクチンが備蓄されているが、H5N1 ワクチン株選定には、IRAT のリスク評価が基礎資料として用いられている。また、H7N9 に対しては、発生直後から迅速に IRAT が運用され、適宜アップデートされている。

IRAT は、パンデミックの間期に、透明性を確保した上で科学的合理性に基づく政策決定が行なわれるためのサポートツールであり、次のパンデミックウイルスの予測に使うものではない。基本構造は、専門家のコンセンサス形成プロセスである。専門家は、動物衛生、公衆衛生、実験室研究、実地疫学とされ、国立の行政機関や研究機関の所属及び海外の専門家となっている。新たな専門家の選出にあたっては、専門家による推薦と CDC の審査が必要であり、科学的な専門性のみならず、公正性、公衆衛生施策への寄与等が確保される仕組みとなっている。

WHO は、2009年のパンデミック対応の反省から、当時の Pandemic preparedness plan を大幅に改訂し、従来のパンデミックフェーズに応じた型通りの対応から、リスクアセスメントに基づいた柔軟な対応へと修正している。プレパンデミックワクチンは、パンデミック発生以前に製造備蓄されるものであるから、パンデミックを起こす潜在的なリスクを有するウイルスを探知し、ワクチン株を選択する必要がある。動物におけるインフルエンザウイルスは変異を繰り返し、公衆衛生に対する

脅威も刻々変化している。

我が国では、2006年からパンデミック準備計画の一環として、プレパンデミックワクチンの備蓄が行われ、複数の異なるウイルス株で合計3000万人分が常時備蓄されている。プレパンデミックワクチン株の選定は、国内及び諸外国の鳥インフルエンザの発生状況、交差免疫性試験のデータ、鶏卵培養法ワクチンとともに細胞培養法ワクチンの参入等を考慮して行われてきたが、ワクチン株の選考において、ウイルスのパンデミックリスクの評価がどの程度行なわれ、どのように関与しているのかは定かではない。我が国では、H5N1以外のウイルスワクチンは備蓄されていない。最近のA(H7N9)の中国における流行や鳥におけるclade2.3.4.4のA(H5)亜型の世界的蔓延状況を考えると、A(H5N1)以外の動物のインフルエンザウイルスの評価とワクチン株候補として検討されるべきである。

仮に日本で日本版IRATを実践することを考えた場合の課題について考察する。

IRATはヒトで流行していないインフルエンザウイルスのリスク評価の枠組みであることから、日本の新型インフルエンザ等対策行動計画における日本版IRATの位置付けと役割を明確にすることが必要である。さらに、プレパンデミックワクチンの製造と備蓄における意思決定に関しても、日本版IRATの役割を明確にする必要がある。そもそもIRATはリスクの高低により、ウイルス株の優先順位をつけることは可能であるが、プレパンデミックワクチン備蓄の是非や備蓄量を決定することはできない。そこは行政判断の範疇となるであろう。また、最終的なプレパンデミックワクチン株の選定においては、抗原の収量効率など製造上の実務的な要素が判断に必要なになるが、IRATと切り離し

た方が分かりやすい。米国のように、リスク評価と株選定は一定の独立性を保つ方が合理的であると考ええる。

IRATの実際の運営には、事務局の強力なサポートが必要となる。米国のIRAT事務局は、CDCのインフルエンザ部に設置され、高い専門性とマネージメント能力を備えた上級スタッフが事務局を支えている。米国内の政府機関、国立専門機関から多くの専門家が選出されていることから、IRATには専門性ととも、公共性、公平・公正性の確保が重要となる。さらに緊急時における迅速さも求められるであろう。事務局には、高い信頼性と説得力が求められることから、民間機関が事務局を務めるのは容易ではない。国立感染症研究所が日本版IRAT事務局機能を提供する可能性は検討すべきであるが、人的・財政的な資源の担保が不可欠と考える。

さらに、専門家の定義、規模、構成を定める必要がある。リスク要因の評価に必要な専門性を明確に定義し、適切な専門家を選出することが重要となる。米国で採用されている専門性、すなわち、動物衛生、公衆衛生、実験室検査・研究、実地疫学を採用することは、合理的であると考えるが、我が国では、米国に比べ実地疫学者が極めて少ない点は考慮する必要がある。事務局に求められる専門性、公共性、公平・公平性、信頼性は、専門家にも求められる。我が国では、新型インフルエンザ専門家会議等の専門家が、日本版IRATの専門家の候補となりうるが、実際の選出にあたっては丁寧な検討が必要と考える。

専門家への研修と合意形成プロセスも重要である。IRATでは、新たな分野専門家へは研修が行なわれている。IRATは、専門家のコンセンサスが本質である。事務局から専門家への一方向の単なる

アンケート調査ではない。個々の専門家の独立性を担保しつつ、双方向の意見交換も含めた合意形成のプロセスを整備する必要があるであろう。また、専門家の選出にあたっては、農林水産部局などとの連携も求められる。

今年度 BARDA への訪問が行えず、プレパンデミックワクチン株の選定、製造、備蓄に係る要因や、IRAT の結果の利用の枠組みについての情報、また、IRAT と BARDA の独立性と連系についての情報収集は不十分であった。上に記載したとおり、ウイルス株のリスク評価とワクチン製造の是非を切り離して実施することを考えると、それらの情報収集は必要と考える。

IRAT が米国国内での利用のみを想定していることも大きな制約である。IRAT は、米国の行政組織、公的研究機関の仕組みをベースに構成されており、諸外国での適応は想定していない。また WHO が開発した TIPRA が対象としているヒト感染が確認されたインフルエンザウイルスを対象としたリスク評価の枠組みではデータがより収集しやすく不確実性を軽減できることも考えられる。さらに、WHO が TIPRA の運用によって、日本や周辺国への影響も変化することが想定される。日本への適応を考える場合には、WHO の TIPRA を研究する必要がある。

E. 結論

IRAT は米国 CDC が開発したウイルスのリスク評価のツールである。基本構造は、専門家の独立したリスク評価とコンセンサス形成である。IRAT は動物のインフルエンザウイルスを、人の感染症としての出現可能性と出現した際のインパクトの 2 軸で評価する。IRAT は、様々なウイルス株の優先順位をつけることは可能であるが、プレパンデミックワクチン株の選定と製造備蓄は IRAT の結果の

みで行うことはできず、BARDA が決定権を有している。備蓄戦略・備蓄量の決定は更に上位の国家戦略で決定されている。

IRAT の日本への導入は検討する価値はあると考えるが、その際、パンデミック準備計画における日本版 IRAT の役割の明確化、十分な人的財政的裏付けのある事務局の確保、専門家の定義・構成・選出方法、専門家への研修と合意形成プロセス、農水など多分野連携などが課題となるであろう。IRAT は米国国内で運用することを目的としている。今後、プレパンデミックワクチン備蓄において、日本版 IRAT を運用するためには、BARDA や WHO の TIPRA 等における情報収集を行い、さらなる検討が必要である。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

参考資料 1 米国 CDC における IRAT 及びインフルエンザ専門家との会議アジェンダ

1. Influenza Risk Assessment Tool (IRAT)
2. Monitoring Novel Influenza A viruses
3. Candidate Vaccine Virus development for novel influenza viruses
4. Overview of the Strategic National Stockpile
5. Medical Countermeasures for deployment in an influenza pandemic
6. Distribution of pandemic influenza vaccines
7. Monitoring of pandemic influenza vaccine adverse event

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の 編集者名 | 書 籍 名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|---------|---------------|-------|------|-----|-----|-----|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|-------|---------|------|----|-----|-----|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の 編集者名 | 書 籍 名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|---------|---------------|-------|------|-----|-----|-----|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|-------|---------|------|----|-----|-----|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |